



HAL
open science

Récidives d'ostéosarcome et essais cliniques de phase II : quelles conclusions tirer de l'expérience passée ?

Natacha Omer

► **To cite this version:**

Natacha Omer. Récidives d'ostéosarcome et essais cliniques de phase II : quelles conclusions tirer de l'expérience passée ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01318030

HAL Id: dumas-01318030

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01318030>

Submitted on 19 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 122

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Récidives d'ostéosarcome et essais cliniques de phase II :
quelles conclusions tirer de l'expérience passée ?

Présentée et soutenue publiquement
le 5 octobre 2015

Par

Natacha OMER

Née le 9 mars 1986 à Domont (95)

Dirigée par Mme Le Docteur Nathalie Gaspar, PH

Jury :

M. Le Professeur Martin Chalumeau, PU-PH Président

M. le Professeur Nicolas Sirvent, PU-PH

M. le Professeur Vincent Gajdos, PU-PH

M. le Docteur Antoine Italiano, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

« On devrait toujours être légèrement improbable. »

Oscar Wilde

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie le Pr Martin Chalumeau d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je remercie également le Pr Vincent Gajdos d'avoir accepté de participer à mon jury, ainsi que le Pr Nicolas Sirvent et le Dr Antoine Italiano, qui ont aussi accepté alors que la localisation parisienne de la soutenance était loin d'être idéale pour eux.

Je remercie, bien-sûr, le Dr Nathalie Gaspar d'avoir encadré mon travail de thèse et de s'être montrée si pédagogue et disponible pour me guider au cours de la réalisation de ce premier travail.

Je remercie le Dr Marie-Cécile Le Deley de m'avoir initiée à R (au simple niveau d'observateur), ainsi qu'aux tableaux croisés dynamiques, et pour tout ce temps qu'elle m'a consacré pour corriger mon travail.

Je remercie tous ces chefs de clinique qui ont jalonné ma formation médicale et renforcé ma passion pour ce métier : les Drs Caroline Galeotti, Ulrich Meinzer, Brice Fresneau, Maryline Chomton, Thomas Bontant et Sophie Le Garrec. Merci pour ces milliers de choses que j'ai apprises grâce à vous.

Merci au Pr Stéphane Dauger et au Dr Philippe Sachs, qui ont presque réussi à me convaincre de faire de la réanimation pédiatrique. Merci aussi, Philippe, d'avoir toujours été disponible quand j'ai eu besoin de partager mes doutes et interrogations, et pour tous tes conseils avisés.

Merci aux Drs Patrice Deberdt, Alain Wollner et Marie-Hélène Akou'ou. J'ai débuté ma pratique de la pédiatrie de ville dans votre cabinet, et n'aurais pu être plus chanceuse. Merci pour votre accueil chaleureux et pour ces échanges animés, entre deux consultations, sur l'avenir de la pédiatrie libérale, et sur la formation médicale en général.

Merci au Dr Jean-Luc Teillaud de m'avoir prise sous son aile au cours de mon année de master. Ce fut un bonheur de faire mes premiers pas dans la recherche avec toi.

Les huit semestres de mon internat auront été vraiment très riches en rencontres de co-internes exceptionnels, avec qui j'ai adoré travailler. Alors merci à vous tous, je n'ose imaginer ce qu'aurait été l'internat sans vous.

Merci à Sarah et Marie, bien sûr, qui m'ont permis de débiter la pratique médicale, en même temps que deux très belles amitiés.

Merci à Laurence et Jean-Sébastien, dont la touche de folie (qui était loin de détonner avec les autres médecins du service) a rendu mon stage de néphrologie bien cocasse.

Merci à Marie-Émilie, la seule personne que je connaisse qui puisse rendre un stage à l'UIH aussi doux ; mais aussi à Sarah, Alain et Benjamin, qui ont joué un rôle essentiel dans la bonne ambiance de ces six mois.

Merci aux cocottes, Anne, Camille, Élodie et Géraldine, qui ont fait perdre tout potentiel dramatique à la réanimation.

Merci à Sophie pour son dynamisme inégalable (à la limite de l'hyperthyroïdie).

Merci à Isabelle, Hester, Paul, Élodie, Ericka, Sofian, JC, Loïc, Mélissa, Éric... et tous les autres, sans qui mon semestre en Nouvelle-Calédonie n'aurait jamais été aussi magique.

Merci à Tiphanie, Marie, Vladimir, Clairelyne, FX et May, mes amis rencontrés sur les bancs de la fac, quand nous ne savions pas encore vraiment ce qui nous attendait. Merci pour toutes les soirées pokpok (ou tarot), les week-ends, les vacances, les centaines d'heures de discussion sur notre métier. Je pense que nous pouvons nous féliciter d'avoir tenu la promesse de continuer à nous voir souvent, malgré les changements de régions imposés par l'internat, et j'espère que nous continuerons encore bien longtemps (même si, à terme, le poker jusqu'à 4 heures du matin se transforme en Scrabble à 4 heures de l'après-midi...).

Merci à Céline, mon amie de toujours, qui a été présente pour tellement d'étapes importantes de ma vie qu'il m'est difficile de trouver ce qu'elle ignore de moi. Le périple de la fac de médecine, avec ses six années de travail intensif et ses deux concours, s'est transformé en une promenade de santé à tes côtés. Merci pour toutes ces années d'amitié, et cette complicité sans limite que nous partageons.

Merci à Julie, mon autre amie d'enfance, qui a enduré le jargon médical, dont mes amis médecins et moi avons usé et abusé en sa présence pendant toutes ces années, sans fuir à toute vitesse. Merci pour ta fidélité à toute épreuve, ta chaleur et ta douceur.

Merci à Marine qui, malgré la distance imposée par ses études puis son travail, et malgré les épreuves qu'elle a traversées, reste une constante inébranlable de ma vie.

Mon goût pour la pédiatrie n'est évidemment pas sans rapport avec la fratrie de sept dont je suis issue, alors merci à mes parents pour cette grande smala.

Merci à mère, sans qui ce parcours de longue haleine n'aurait pu être possible. Merci pour ta confiance sans limite en mes capacités, tes encouragements, ta fierté de mes succès. Merci aussi de m'avoir donné le plus beau modèle d'amour que peuvent éprouver des parents pour leurs enfants. Je suis convaincue que cela fait de moi une meilleure pédiatre. Tu m'as donné les outils pour comprendre les réactions parfois démesurées des parents de mes patients, que je risquerais sinon d'assimiler à de la pure folie, et pour garder espoir quand, au contraire, leur désintérêt me sidère.

Merci à Florent, pour tous ces livres et articles de journaux glissés sur mon bureau, et pour sa passion pour la musique, qui m'a permis de réaliser des heures de travail dans ma chambre sur une musique de fond finement choisie, filtrant du salon.

Merci à mes grands-parents d'avoir toujours été si fiers de mon choix de carrière. Merci à ma grand-mère, en particulier, d'avoir suivi de si près mon parcours, à un point tel que j'aurais pu lui faire rédiger mon curriculum vitae.

Merci à mon père, qui est un peu moins au point sur mon parcours que ma grand-mère, mais qui me remplit toujours d'orgueil quand il présente très fièrement sa fille médecin.

Merci à Jérémy qui, par nos débats animés sur la médecine, a régulièrement mis à l'épreuve mes capacités à expliquer mes connaissances théoriques sans jargonner (et ce ne fut pas toujours un franc succès...).

Merci à Clément et Louise pour leur curiosité concernant mon travail, et d'être des ados si sensibles et tendres. Tout pédiatre, effrayé par les ados et emplis de préjugés, devrait vous rencontrer. Merci à Clément et Mimi pour leur swag exceptionnel (je sais que tu y tenais, Clément, mais j'étais du coup contrainte de citer celui de Jérémy aussi).

Enfin, merci à Juliette, qui m'a supportée (dans tous les sens du terme) pendant mes quatre années d'internat. Tu as été la colocataire idéale, qui me préparait des petits plats et me bichonnait quand je finissais tard, et tu es aussi (surtout) la sœur idéale, qui est toujours là quand j'ai besoin de m'épancher, et sait toujours quoi dire pour me remonter le moral. Tu es ma force, mon atout caché. Merci.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
1/ LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE	6
1.1/ Chirurgie de la tumeur primitive	7
1.2/ Chimiothérapie	8
1.3/ Traitement des maladies métastatiques au diagnostic	9
2/ LE TRAITEMENT DES RECIDIVES	9
2.1/ Traitement chirurgical	9
2.2/ Chimiothérapie	10
3/ OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE	10
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	11
1/ STRATEGIE DE RECHERCHE ET DE SELECTION DES ETUDES D'INTERET	11
2/ EXTRACTION DES DONNEES	12
3/ STATISTIQUES	13
RÉSULTATS	14
1/ LES 70 ESSAIS DE PHASE II SELECTIONNES	14
2/ STATUT DES 70 ESSAIS AU MOMENT DE LA RECHERCHE	16
3/ NOMBRE ET LOCALISATION DES CENTRES DE RECRUTEMENT	16
4/ REPARTITION DES ESSAIS AU COURS DU TEMPS	17
5/ ÂGES D'INCLUSION	19
6/ CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE ET CRITERES D'ELIGIBILITE	20
7/ INTERVENTIONS EVALUEES	21
8/ SCHEMAS EXPERIMENTAUX	23
9/ CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	24
10/ CALCUL DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON	26
11/ DESCRIPTION DES 29 ESSAIS PUBLIES : PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE ET RESULTATS ...	27
DISCUSSION	30
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE	40
ANNEXES	47

INTRODUCTION

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse primitive maligne la plus fréquente chez l'adolescent et le jeune adulte (1). Il reste cependant une maladie rare, avec une incidence annuelle estimée à 2 à 3 nouveaux cas par an et par million d'habitants en Europe (2), soit 100 à 150 nouveaux cas par an en France. Il y a une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,4:1. Cette tumeur peut survenir à tout âge, mais 60 % des ostéosarcomes surviennent entre 10 et 20 ans. Du fait de l'épidémiologie de ces tumeurs, les patients peuvent être pris en charge soit en oncologie pédiatrique, soit en oncologie adulte.

Jusqu'au début des années 1980, le pronostic des ostéosarcomes était redoutable sur le plan fonctionnel et vital. Le seul traitement était l'amputation du membre atteint, mais chez plus de 80 % des malades, des métastases pulmonaires apparaissaient dans les semaines ou les mois suivants, et conduisaient au décès. Depuis, les progrès de la chimiothérapie pour la prophylaxie des métastases et l'amélioration des techniques chirurgicales, permettant des interventions de résection-reconstruction conservatrice, ont considérablement amélioré la prise en charge des patients. Cependant, certains patients gardent un très mauvais pronostic, en particulier les patients présentant une récurrence. Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patients reste donc essentiel.

1/ Le traitement de première ligne

Le traitement de première ligne des ostéosarcomes comprend une chimiothérapie préopératoire (néo-adjuvante), suivie de la résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases éventuelles, et d'une chimiothérapie postopératoire, dite adjuvante (Fig. 1). Les ostéosarcomes sont considérés comme résistants à la radiothérapie administrée à des doses standards. La radiothérapie peut, malgré tout, être utilisée dans le cadre des maladies inopérables, mais son efficacité reste limitée (3).

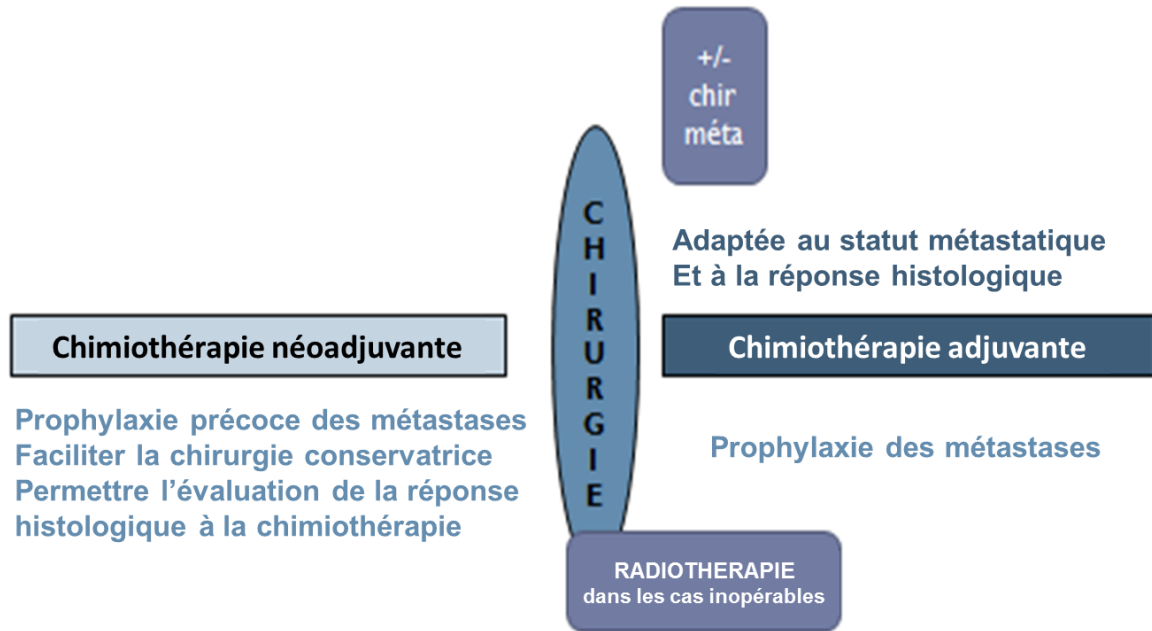


Figure 1 : Représentation schématique du traitement de première ligne des ostéosarcomes en France.

Chir méta : chirurgie des métastases

1.1/ Chirurgie de la tumeur primitive

Le traitement chirurgical a pour but d'enlever toutes les cellules tumorales présentes au siège de la tumeur primitive. Actuellement, le traitement chirurgical de l'ostéosarcome est le plus souvent conservateur, car l'amputation ne donne habituellement pas de meilleur résultat oncologique (4). Il faut donc enlever en bloc, avec la tumeur, le trajet de biopsie potentiellement contaminé, et garder autour de la lésion une couche de tissu sain. La tumeur ne doit jamais être ouverte, ni même vue par le chirurgien lors de la résection, en raison du risque de dissémination de cellules tumorales dans le champ opératoire, facteur de récurrence locale.

La résection est planifiée grâce au bilan radiologique initial réalisé avant toute chimiothérapie. La longueur de résection dépend de l'envahissement intra et extra-médullaire, évalué sur l'IRM initiale. Les skips métastases doivent être réséqués en bloc avec la tumeur primitive. Dans l'ostéosarcome, la tumeur repousse habituellement les tissus sains, sans les infiltrer, et souvent, la régression de l'envahissement des parties molles après chimiothérapie peut rendre possibles des résections qui paraissaient initialement difficiles. Un nouveau bilan d'extension est nécessaire avant la chirurgie, car il y a parfois une extension tumorale locale, rendant caduques les mesures initiales. Ce bilan doit toujours comporter une IRM.

L'amputation peut être le seul traitement local, pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles. Parfois l'envahissement est tel qu'il est impossible de garder une marge de tissu sain en périphérie de la lésion. Dans d'autres cas, en particulier lors de l'envahissement de gros troncs nerveux, les séquelles fonctionnelles d'une chirurgie conservatrice sont telles qu'elles font préférer une amputation d'emblée, qui permettra au patient d'avoir une vie proche de la normale avec un bon appareillage. Parfois, la tumeur est ouverte lors de la résection, et l'amputation doit être alors discutée. Il y a donc toujours un risque d'amputation, même lorsque tout indique que la conservation sera possible.

1.2/ Chimiothérapie

Plusieurs molécules se sont montrées efficaces en monothérapie dans les essais cliniques de phase II développés dans les années 1970-80 : le méthotrexate haute dose (5), le cisplatine (6), la doxorubicine (7), l'ifosfamide (8), et l'étoposide associé à l'ifosfamide (9), avec des taux de réponse variant de 19 à 40 % chez des patients présentant une maladie métastatique.

Dans les premiers protocoles associant chimiothérapie et chirurgie, la chimiothérapie était administrée de manière adjuvante après l'amputation. Puis une étape importante a été franchie avec l'introduction de la chimiothérapie préopératoire. Ce type d'approche a de multiples avantages : il permet d'effectuer précocement le traitement prophylactique des métastases, de diminuer la taille de la tumeur primitive, ce qui facilite la chirurgie conservatrice, et d'évaluer la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie, ce qui s'est révélé être l'un des facteurs pronostiques les plus importants chez les malades ayant un ostéosarcome non métastatique. Depuis lors, les chimiothérapies ont été associées de manière variée, en traitement de première ligne, permettant d'atteindre une survie sans événement et une survie globale à 5 ans de 65 % et 75 %, respectivement, pour les patients porteurs d'un ostéosarcome non métastatique (10–15).

Cependant, depuis cette amélioration considérable de la survie de 20 % à 65 % grâce à l'introduction de la polychimiothérapie dans les années 1980 (16), on observe un plateau de ce taux de survie, et certains patients gardent un très mauvais pronostic : les patients présentant, au diagnostic, un ostéosarcome inopérable (17,18) ou une maladie métastatique (15,19), les patients mauvais répondeurs à la chimiothérapie initiale (12,20), et les patients présentant une récurrence tumorale (21,22).

1.3/ Traitement des maladies métastatiques au diagnostic

Le traitement curatif des maladies métastatiques au diagnostic est comparable à celui des maladies localisées : il nécessite une polychimiothérapie intensive et une résection chirurgicale de la tumeur primitive, mais aussi une chirurgie de tous les sites métastatiques associés. La chirurgie des métastases pulmonaires nécessite une thoracotomie exploratrice avec palpation des poumons par le chirurgien à la recherche des nodules métastatiques à réséquer. Le pronostic vital des maladies métastatiques est essentiellement lié à la possibilité de réaliser un traitement chirurgical complet de l'ensemble des métastases (21,23,24). Ceci est possible chez environ 45 % des patients présentant un ostéosarcome métastatique au diagnostic, leur permettant d'atteindre une survie globale à 5 ans d'environ 40 %. Lorsque la résection chirurgicale des métastases est incomplète, les patients ont un taux de survie globale à 5 ans de moins de 5 % (2,17,25).

2/ Le traitement des récides

Par le passé, 85 à 90 % des patients présentant un ostéosarcome de haut-grade localisé, et traité par chirurgie uniquement, récidivaient dans les douze mois. Les progrès des techniques chirurgicales et des protocoles de chimiothérapie ont permis de diminuer considérablement ce risque. Cependant, 30 à 40 % des patients récidivent toujours. Environ deux tiers de ces patients présentent une rechute métastatique uniquement au niveau pulmonaire. Les patients présentant une récidence ont une chance de guérison si une résection chirurgicale complète est possible, alors que le rôle de la chimiothérapie, quant à lui, reste controversé (22,26).

2.1/ Traitement chirurgical

La possibilité de réaliser un traitement chirurgical complet des différents sites de récidence est le facteur pronostique principal des rechutes. Des métastases pulmonaires bilatérales ou multiples ne doivent pas dissuader le chirurgien d'opérer. Les patients présentant de multiples récides peuvent être guéris tant que les différentes rechutes sont opérables complètement, et des thoracotomies répétées, voire une lobectomie, doivent être réalisées si nécessaire. La survie globale à 5 ans en cas de première récidence pulmonaire complètement réséquée est de 20 à 45 %, et de 20 % en cas d'autres sites métastatiques impliqués (24,27). Une résection chirurgicale impossible mène systématiquement à une progression tumorale et au décès du patient (22).

2.2/ Chimiothérapie

Quand il est choisi d'administrer également de la chimiothérapie, le choix des molécules, leur intensité et le schéma d'administration restent source de débat. Les récurrences d'ostéosarcome étant une pathologie rare, peu d'essais étudiant leur prise en charge ont été réalisés (28). Il n'existe donc pas de prise en charge standardisée, et les réponses attendues aux traitements de seconde ligne sont mal définies. Avec une survie globale à 10 ans de 20 % après la première récurrence (22), les récurrences d'ostéosarcome restent une pathologie très difficile à traiter, et il manque toujours un consensus quant au traitement éventuel à associer à la chirurgie. Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patients est essentiel. Ces dernières années, des essais cliniques de phase II ont été développés pour améliorer le pronostic de ces patients, mais aucun essai n'a encore été transposé avec succès en essai de phase III.

3/ Objectifs de notre étude

Notre étude consiste en une revue systématique de la littérature des essais cliniques de phase II thérapeutiques développés ces 11 dernières années, incluant des patients présentant une récurrence d'ostéosarcome. L'analyse de ces différentes études, en particulier leurs critères d'éligibilité, de réponse et de jugement principal, leur schéma expérimental, leur plan statistique et leurs résultats, pourrait nous permettre d'améliorer la qualité des essais de phase II futurs dans cette pathologie, dans l'espoir de trouver, à terme, une méthodologie consensuelle permettant d'évaluer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques dans cette pathologie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1/ Stratégie de recherche et de sélection des études d'intérêt

Afin d'analyser les essais récents évaluant de nouvelles thérapeutiques dans le cadre des récurrences d'ostéosarcome, nous avons recherché l'ensemble des essais thérapeutiques de phase II incluant des patients présentant des récurrences d'ostéosarcome ces 11 dernières années (2003-2014). Nous avons identifié les études d'intérêt en réalisant une recherche systématique sur plusieurs registres d'essais cliniques : ClinicalTrials.gov, développé par l'*United States Library of Medicine*, le registre des essais cliniques européens (*European Clinical Trials Database*, clinicaltrialsregister.eu) développé par l'Agence du Médicament Européenne (*European Medicines Agency*, EMA), et le registre de l'Institut National du Cancer français (INCa). ClinicalTrials.gov a été le premier registre d'essais cliniques mis en ligne et est, à l'heure actuelle, le plus important et le plus largement utilisé au monde. Nous avons aussi réalisé cette recherche sur la base de données PubMed.

Notre recherche avait pour mots-clés : (phase II) AND (osteosarcoma OR bone sarcoma) sur les sites en anglais, et (ostéosarcome OU sarcome) sur le site de l'INCa. Nous avons élargi la recherche avec les mots clés (phase II) AND (sarcoma) sur le plus large registre, ClinicalTrials.gov. Nous avons complété notre recherche par une recherche manuelle parmi les résumés des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), disponibles sur leur site Internet, avec le mot clé (osteosarcoma). La dernière recherche a été effectuée en avril 2015.

Nous avons examiné en détail les résumés des différents essais trouvés grâce à cette recherche, afin d'identifier ceux en rapport avec notre objectif, et avons ainsi sélectionné uniquement les essais cliniques thérapeutiques de phase II, incluant des patients présentant une récurrence d'ostéosarcome, ouverts entre janvier 2003 et décembre 2014. Nous avons exclu les études incluant seulement des patients présentant des ostéosarcomes extra-osseux, et les études n'ayant pas comme critère d'évaluation principal « l'efficacité du nouveau traitement testé » (études non thérapeutiques, à proprement parler).

Pour chacun des essais identifiés dans les registres d'essais cliniques, nous avons ensuite recherché manuellement leur publication éventuelle (si elle n'avait pas été obtenue par notre recherche initiale) sur PubMed ou le site de l'ASCO.

Pour toutes les études identifiées sur PubMed, le site de l'ASCO ou un registre autre que ClinicalTrials.gov, nous avons ensuite vérifié si elles étaient répertoriées sur ClinicalTrials.gov et avons relevé leur numéro d'identification éventuel sur ce registre (identifiant NCT). Les études d'intérêt sont par la suite désignées par ce numéro NCT ou la référence de leur publication.

2/ Extraction des données

De chacun des essais d'intérêt, nous avons extrait, lorsqu'elles étaient disponibles, les données suivantes : la phase de l'essai (phase II, phase I/II ou phase II/III), le statut de l'essai (inclusion en cours, non débutée, ou terminée, étude suspendue ou interrompue, publiée sous forme de résumé, poster ou article complet), la localisation et le nombre de centres impliqués, la date de début du recrutement, la durée d'inclusion, les critères d'inclusion, le nom et le type d'intervention testée, l'échantillon prévu et le nombre de patients effectivement inclus, le critère de jugement principal, le plan statistique, les hypothèses testées, et les résultats. Nous avons relevé la taille totale de l'échantillon prévue, malgré l'éventualité, en cas d'un plan statistique en plusieurs étapes, d'un arrêt précoce du recrutement au cours d'une étape intermédiaire. Les critères de jugement principaux et les données statistiques étudiées ne concernent que la partie phase II des études de phase I/II et phase II/III.

Nous avons choisi de classer les différentes interventions évaluées en 5 groupes principaux : chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie, radiothérapie, et autres thérapies. Le groupe des chimiothérapies contient l'ensemble des chimiothérapies, qu'une seule molécule soit évaluée ou une combinaison. Au sein des thérapies ciblées sont regroupées l'ensemble des petites molécules ayant pour cible une protéine cellulaire spécifique, à l'exception des anticorps monoclonaux. Dans ce groupe, les thérapies peuvent être combinées entre elles, avec de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie. Sont définies comme immunothérapies les anticorps monoclonaux, les lymphocytes, les cytokines, et les virus. Les interventions classées dans « autre » n'appartiennent ni à la catégorie « radiothérapie » ni à l'une des 3 autres catégories sus-décrites.

Nous décrivons initialement les plans statistiques de l'ensemble des essais sélectionnés. Pour l'analyse des résultats des essais d'intérêt publiés, nous nous sommes ensuite limités aux essais spécifiques des ostéosarcomes, ou aux études plus larges ayant une strate d'inclusion dédiée aux ostéosarcomes. Les essais de phase II incluant un large spectre de pathologies et n'analysant pas les ostéosarcomes dans une strate spécifique, ne sont pas traités, faute de données.

3/ Statistiques

La fusion des résultats de la recherche systématique sur les différents registres et bases de données a été réalisée grâce au logiciel R (version 3.2.2). Les calculs de pourcentages, des moyennes et des médianes ont été effectués avec le logiciel Microsoft Excel (version 2013). Pour l'analyse des résultats des études publiées, nous avons collecté le nombre de patients évaluable et pour lesquels une réponse complète, partielle ou une maladie stable avait été décrite (selon les critères de l'étude), et avons ensuite calculé les différents taux de réponse tumorale à partir de ces chiffres ; nous n'avons pas utilisé les taux issus des différents articles.

RÉSULTATS

1/ Les 70 essais de phase II sélectionnés

Un flow-chart décrivant les différentes étapes pour identifier les études d'intérêt est rapporté (Fig. 2). La recherche initiale réalisée nous a permis d'identifier 642 essais (après élimination des doublons retrouvés sur plusieurs sources) correspondant potentiellement à notre objectif. Un essai était publié deux fois, décrivant les résultats de différentes cohortes dans chacun des articles, seul l'article traitant des ostéosarcomes a été retenu dans l'analyse (29).

Nous avons, par la suite, exclu 574 essais : 26 n'avaient pas la bonne période d'inclusion (avant 2003 ou après 2014), 442 n'incluaient pas d'ostéosarcomes (mais des sarcomes d'Ewing ou des tissus mous principalement), 64 n'étaient pas des essais de phase II thérapeutiques (phase I, étude pilote, étude palliative, étude hors phase, étude de tolérance, étude pharmacocinétique, étude de biomarqueurs, étude diagnostique), et 42 n'étaient pas des essais cliniques (cas cliniques, revues, ou études précliniques).

La recherche manuelle sur le site de l'ASCO a permis d'identifier 2 essais supplémentaires non trouvés par la recherche initiale.

Finalement, ont été identifiés 70 essais (68 par la recherche initiale + 2 abstracts de l'ASCO) correspondant à nos critères d'inclusion initiaux, soit : essais thérapeutiques de phase II incluant, entre 2003 et 2014, des patients présentant une récurrence d'ostéosarcome (Annexes : tableaux I à IV). L'ensemble de ces essais ont été ensuite étudiés en détail.

Soixante-sept des 70 essais sélectionnés ont été identifiés à partir de notre recherche sur les registres d'essais cliniques : 61 sur ClinicalTrials.gov (dont 10 aussi identifiés sur d'autres registres), 3 sur le registre de l'EMA seulement, et 3 sur le registre de l'INCa. Cinq des 6 essais identifiés sur un autre registre que ClinicalTrials.gov étaient en fait aussi enregistrés sur ClinicalTrials.gov et avaient donc un identifiant NCT, mais ils n'avaient pas été retrouvés lors de notre recherche initiale. Deux de ces essais incluaient de nombreux types de tumeurs solides, dont des ostéosarcomes, mais le nom « ostéosarcome » n'apparaissait pas dans la liste des critères d'inclusion de ClinicalTrials.gov, et 3 autres avaient été déclarés sur

le registre mais leur résumé n'avait pas encore été mis en ligne sur ClinicalTrials.gov a la date de notre recherche systématique (avril 2015).

Les 3 derniers essais ont été retrouvés lors de la recherche sur la base de données PubMed et sur le site de l'ASCO, mais n'étaient pas référencés sur les registres étudiés. Cependant, deux d'entre eux étaient déclarés sur le registre japonais des essais cliniques, UMIN (*University Hospital Medical Information Network*).

Les informations sur ces essais ont été extraites des résumés disponibles sur les différents registres, mais aussi du protocole complet pour 2 essais, de l'article publié pour 24 des essais, et de leur résumé publié sur le site de l'ASCO pour 5 essais. Nous n'avions donc à notre disposition que les informations présentées sur les registres comme source d'information pour 39 des essais.

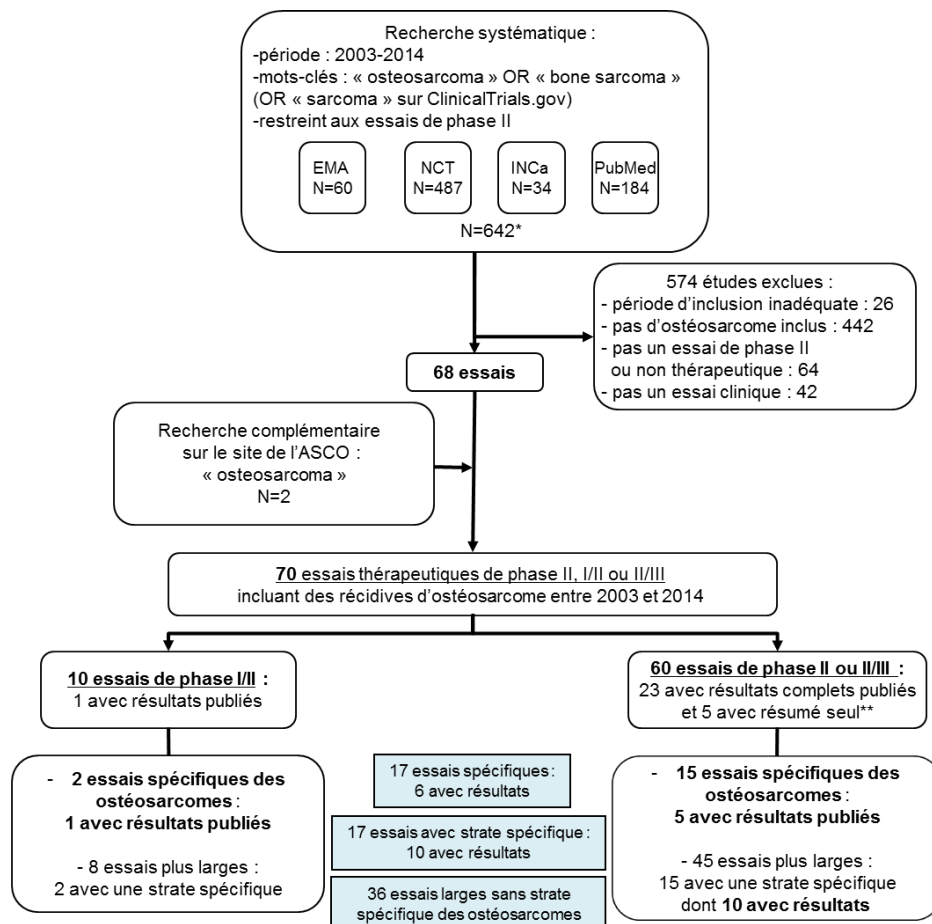


Figure 2 : Flow-chart des étapes de sélection des essais cliniques d'intérêt

NCT : essais répertoriés sur ClinicalTrials.gov ; INCa : essais répertoriés sur le registre de l'Institut National du Cancer ; EMA : essais répertoriés par l'European Medicines Agency ; ASCO : American Society of Clinical Oncology.

*Des 60 + 487 + 34 + 184 = 765 essais, les doublons répertoriés sur plusieurs registres ont été retirés, menant à 642 essais différents.

**retrouvés par la recherche manuelle sur le site de l'ASCO

2/ Statut des 70 essais au moment de la recherche

Vingt-neuf essais étaient en cours de recrutement, ou n'avaient pas encore débuté en décembre 2014, et 40 avaient terminé leur recrutement (1 de statut inconnu). Parmi les 40 essais terminés, 29 avaient au moins des résultats partiels publiés : 24 sous forme d'article (29–52), dont 2 non identifiés par la recherche initiale mais retrouvés lors d'une recherche manuelle complémentaire sur PubMed, et 5 ayant uniquement un résumé sur le site de l'ASCO. Parmi les 11 autres essais ayant terminé leur recrutement, le suivi des patients était encore en cours pour 5 essais, 2 essais étaient terminés mais n'avaient pas de résultats publiés (essais testant l'aurora A kinase, NCT01154816 ; et l'angiotensine, NCT01553539), 1 essai avait été abandonné faute de recrutement (sur l'iméstat, NCT02011126), et les 3 derniers avaient été interrompus prématurément (un testant le robatumumab, NCT00617890 ; un la doxorubicine haute dose associée à l'ifosfamide et l'irinotecan, NCT00544778 ; et le dernier la radiothérapie radioguidée, NCT00550654).

Parmi les 70 essais, 59 étaient de phase II, 1 de phase II/III, et 10 de phase I/II. Dix-sept des essais recrutait spécifiquement des ostéosarcomes (14 essais de phase II, 1 de phase II/III, et 2 de phase I/II), 17 recrutait de nombreuses pathologies mais présentaient une strate dédiée aux ostéosarcomes, alors que les 36 derniers pouvaient recruter des ostéosarcomes mais n'avaient pas prévu d'analyse spécifique pour cette population.

3/ Nombre et localisation des centres de recrutement

La majorité des essais (44 versus 25, et 1 inconnu) étaient des essais multicentriques.

Ils étaient principalement menés dans un seul pays : aux États-Unis pour plus de la moitié d'entre eux ($38/70 = 54\%$), et dans le reste du monde pour un tiers ($23/70$; Brésil, Chine, France, Inde, Israël, Italie, Japon, Corée, Espagne et Singapour). Seulement 9 essais (13 %) étaient multinationaux : 4 étaient menés sur le continent nord-américain (3 aux États-Unis et au Canada, et 1 avec l'Australie en plus), 4 en Europe, et 1 seul essai était transatlantique (États-Unis, Canada et Europe) (Fig. 3). La réalisation d'essais multinationaux est un phénomène récent, le premier d'entre eux ayant été ouvert en 2007. La majorité (7/9) étudiait une thérapie ciblée (5 essais) ou une immunothérapie (2 essais).

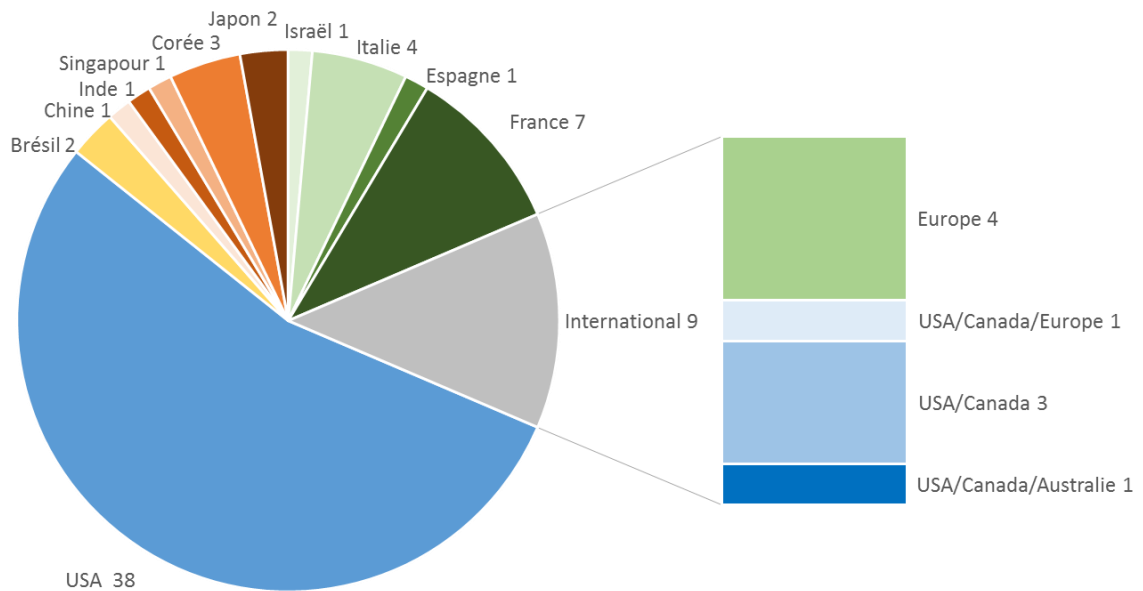


Figure 3 : Répartition géographique des 70 essais d'intérêt

4/ Répartition des essais au cours du temps

Le nombre d'essais d'intérêt identifié, en fonction de leur date de début, a augmenté depuis 2003, avec une médiane de 2,5 essais par an entre 2003 et 2006, 7 entre 2007 et 2013, et 14 en 2014 (Fig. 4A). Le nombre d'essais retrouvés, étudiant la chimiothérapie, était stable au cours du temps, avec une médiane de 2 essais par an testant son efficacité (valeurs extrêmes : 1 et 4, Fig. 4B). L'exploration de l'efficacité des thérapies ciblées et de l'immunothérapie dans cette pathologie a vraiment débuté en 2007 (seulement 2 essais avant cette date, 1 en 2004 et 1 en 2005), avec une médiane de 4 nouveaux essais par an testant ces molécules (3 à 5/an) entre 2007 et 2013, et 11 essais en 2014, marquant une augmentation toute récente (Fig. 4B).

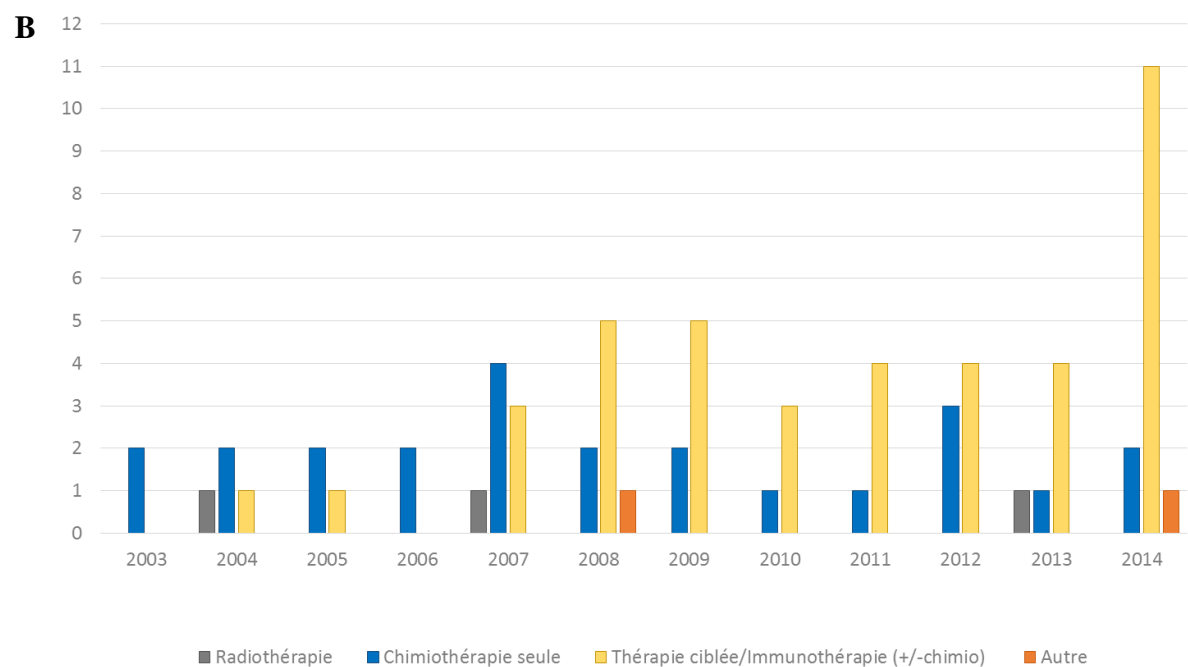
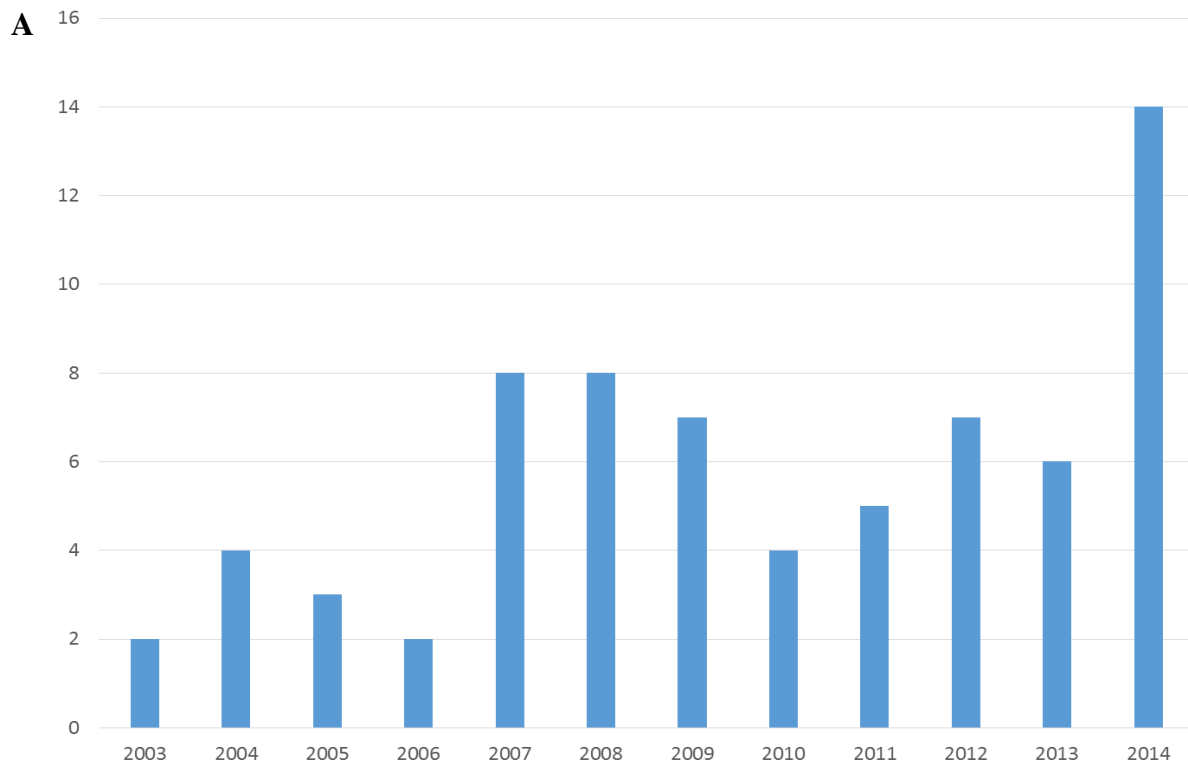


Figure 4 : A/ Répartition des essais d'intérêt en fonction de leur date de début d'inclusion
B/ Répartition des thérapeutiques évaluées dans les différents essais, en fonction de leur année de début d'inclusion

5/ Âges d'inclusion

Les critères d'inclusion de la majorité des essais (47/70 ; 67 %) permettaient l'inclusion de patients appartenant à la population adulte et pédiatrique (âge supérieur et inférieur à 18 ans, respectivement), mais une représentation large des deux populations au sein des patients inclus n'était clairement obtenue que dans 12 de ces 47 essais.

Dans les 39 essais recrutant principalement des adultes, l'âge minimal d'inclusion était variable d'un essai à l'autre : 18/39 de ces essais incluaient des adolescents avec un âge minimal pouvant varier de 12 (n = 2), 13 (n = 5), 14 (n = 1), 15 (n = 2), 16 (n = 7) à 17 ans (n = 1). On ne note pas d'augmentation du nombre d' « essais adultes » ouverts aux adolescents au cours du temps. Les autres 21/39 essais n'incluaient effectivement que des patients de plus de 18 ans, 2 d'entre eux étant pourtant des essais spécifiques des ostéosarcomes.

Parmi les 31 autres essais avec un large spectre d'âges d'inclusion des moins de 18 ans, 18 d'entre eux avaient un âge minimal d'inclusion très bas, de la naissance à 1 an, alors que les 13 autres recrutaient de plus grands enfants (âge minimal d'inclusion de 2 à 10 ans). Deux de ces 31 essais étaient purement pédiatriques (recrutement de 1 à 18 ans pour un essai, et de 12 à 18 ans pour un autre), 17 incluaient enfants et jeunes adultes de 21 à 35 ans, alors que des adultes plus âgés pouvaient être inclus dans les 12 derniers essais (l'investigateur principal de 7 de ces 12 études était un oncologue de médecine adulte).

Les âges d'inclusion étaient similaires dans les études de phase II et I/II (Fig. 5), mais variaient avec le type de thérapeutique testée. La plupart des essais évaluant de la chimiothérapie incluaient enfants et adultes (4/24 essais purement adultes), alors que 13/32 (41 %) des essais étudiant les thérapies ciblées étaient menés uniquement chez les adultes. Une des raisons majeures était l'absence d'essai de phase I pédiatrique antérieur permettant d'établir la dose pédiatrique recommandée de ces nouveaux médicaments (phase I pédiatrique préexistante pour 5 de ces 13 essais seulement).

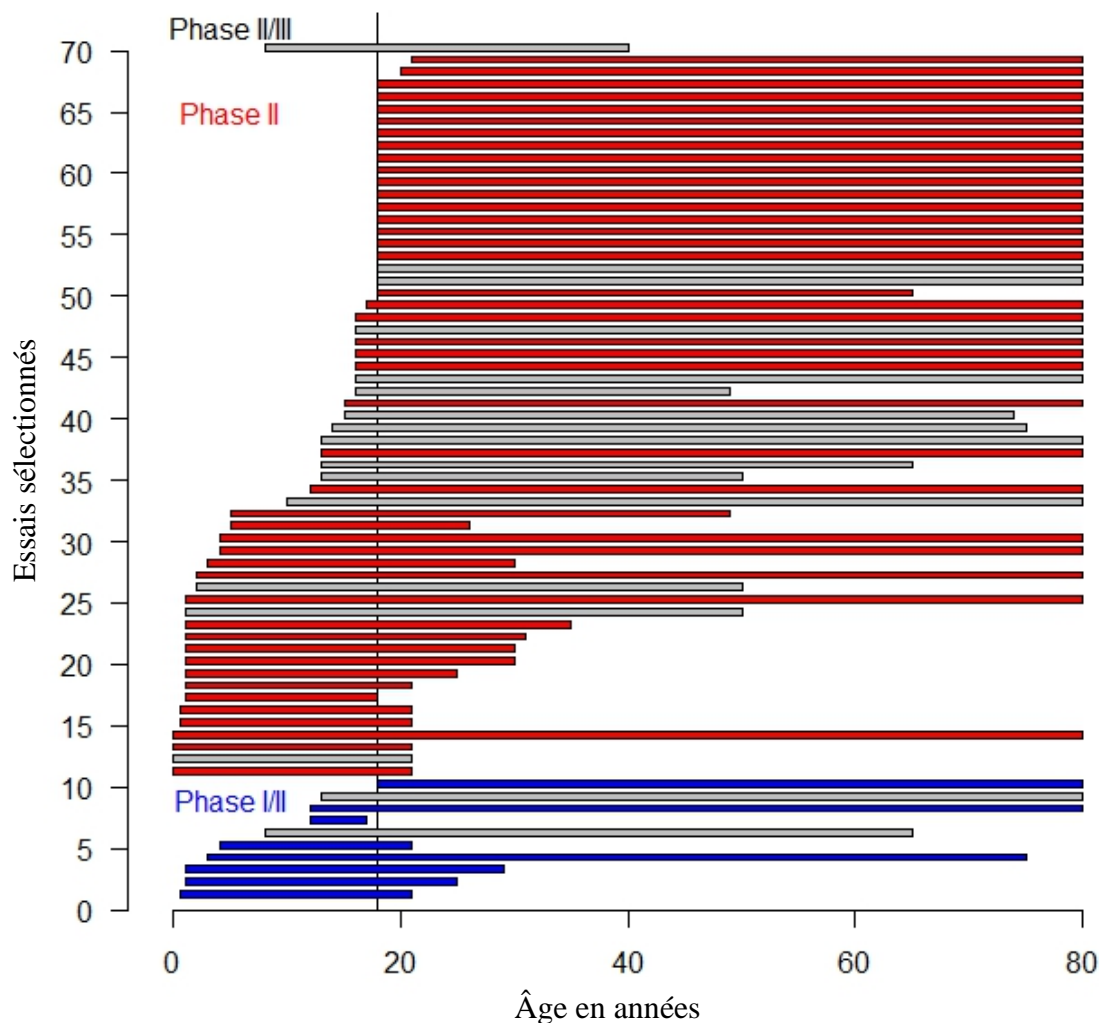


Figure 5 : Âge d'inclusion des 70 essais sélectionnés

Chaque essai est représenté par une barre horizontale dessinée de leur âge minimal d'inclusion jusqu'à leur âge maximal. Barres horizontales grises : essais spécifiques des ostéosarcomes ; barres horizontales bleues (Phases I/II)/rouges (Phases II) : essais non spécifiques ; ligne verticale : 18 ans

6/ Caractéristiques de la maladie et critères d'éligibilité

Dans tous les essais sélectionnés, les patients présentant une maladie réfractaire ou en rechute étaient éligibles sans distinction. Trois des essais étaient destinés aux premières ou secondes récurrences uniquement [thiotépa haute dose, NCT00978471, cisplatine inhalé, NCT01650090, et pémétrexed, NCT00523419 (40)], alors que le nombre de récurrences antérieures n'était pas limité dans les autres études.

Dans 9 essais, les critères d'inclusion étaient plus restrictifs, en particulier sur le statut métastatique de la maladie :

- seuls des patients présentant une maladie métastatique non résecable étaient éligibles dans 2 des études [regorafenib, NCT02389244 ; et sorafenib, NCT00889057 (35)] ;

- dans 2 autres, seuls des patients présentant une maladie métastatique stable étaient inclus (radiothérapie guidée par imagerie, NCT00550654 ; et nouvelles techniques d'ablation, NCT01986829) ;

- et, dans les 5 dernières, les patients devaient présenter une maladie métastatique de localisation uniquement pulmonaire pour être éligibles [IL-2 inhalé, NCT01590069 ; cisplatine inhalé, NCT00102531 (48) et NCT01650090 ; réovirus, NCT00503295 ; et saracatinib versus placebo, NCT00752206].

7/ Interventions évaluées

Les interventions évaluées par ces 70 essais peuvent globalement être divisées en 5 groupes différents (Fig. 6A) :

- les chimiothérapies seules ou en combinaison (24/70 ; 34 %), avec 1 étude où la chimiothérapie est combinée à des anti-inflammatoires ;

- les thérapies ciblées utilisant de petites molécules (32/70 ; 46 %), combinées avec de la chimiothérapie dans 5 essais, et de l'immunothérapie dans 2 ;

- les immunothérapies (11/70, 16 %), dont 2 essais déjà mentionnés où l'immunothérapie est combinée à une thérapie ciblée ;

- la radiothérapie (3/70 ; 4 %) ;

- et deux autres types d'intervention (herbes/épices et technique d'ablation).

Sept des 10 essais de phase I/II, et 34 des 60 essais de phase II ou II/III étudient une thérapie ciblée ou une immunothérapie (70 % versus 57 %, valeur p après test de Fisher = 0.51, Fig. 6B et 6C).

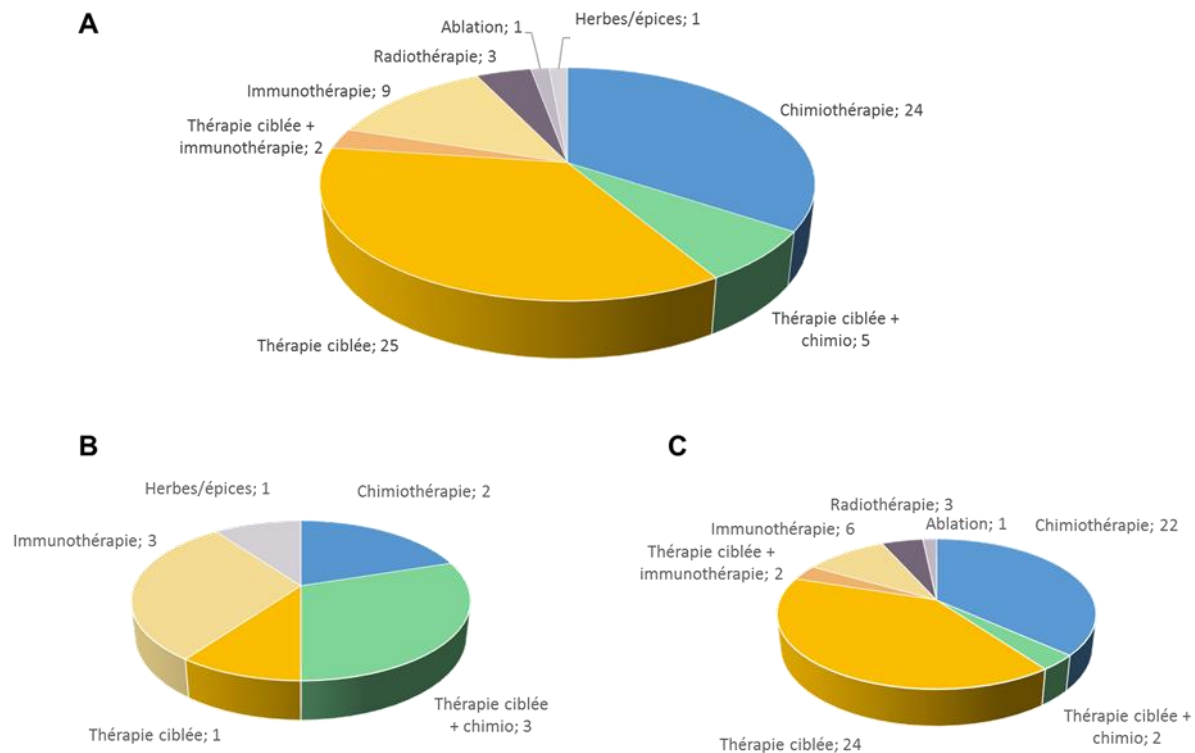


Figure 6 : Répartition des différentes interventions évaluées

A/ Dans l'ensemble des 70 essais d'intérêt

B/ Au sein des 10 essais de phase I/II

C/ Au sein des 60 essais de phase II et II/III

Parmi les 24 essais testant de la chimiothérapie uniquement, seulement deux « nouvelles » molécules (non encore approuvées dans d'autres indications) étaient étudiées : la L-alanosine, un inhibiteur de purine, et le lobaplatine, un sel de platine de troisième génération. Les autres molécules utilisées étaient déjà indiquées dans d'autres cancers.

Parmi les 32 essais étudiant des thérapies ciblées, la majorité testait un inhibiteur de kinase multicible (n = 10), en monothérapie dans 9 des 10 essais (dont 2 randomisés versus placebo) et combiné à de la chimiothérapie dans le 10^e ; ou un inhibiteur de mTOR (n = 9), dont 4 en monothérapie, et 5 autres combinés à un anticorps monoclonal (cituxumumab, n = 2), à de la chimiothérapie (n = 2), ou une autre petite molécule, le sorafénib.

Les immunothérapies testées dans 11 essais (dont 2 essais combinés à une thérapie ciblée, déjà cités précédemment) étaient principalement des anticorps monoclonaux, avec 5 essais étudiant l'efficacité d'anticorps dirigés contre le récepteur à l'IGF1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), et 1 essai testant l'efficacité d'un anticorps dirigé contre le récepteur à l'EGF (*Epidermal Growth Factor*). Les 5 autres essais ciblaient plus particulièrement le système immunitaire. Il a en effet été démontré que la normalisation précoce du taux de

lymphocytes après la première cure de chimiothérapie et que la présence d'un nombre élevé de macrophages intra-tumoraux étaient corrélées à un meilleur pronostic dans les ostéosarcomes (53,54), orientant vers un rôle anti-tumoral du système immunitaire. Parmi ces 5 essais, 1 essai étudiait l'efficacité de l'IL-2 inhalé en monothérapie, 1 essai l'administration de lymphocytes T armés d'un anticorps humanisé bispécifique anti-CD3 et anti-GD2 associé à de l'IL-2 et du GM-CSF, 1 autre la vaccination peptidique, et les 2 derniers des virus (réovirus et virus de Newcastle).

Les 3 essais de radiothérapie testaient une nouvelle molécule radioactive, le samarium-153 (2 essais), et une nouvelle technique d'irradiation radioguidée par scanner hélicoïdal. Un essai étudiait de nouvelles techniques d'ablation tumorale : cryoablation, radiofréquence ou ablation par micro-ondes. L'ensemble de ces essais (radiothérapie et ablation tumorale) étaient conduits uniquement chez les adolescents ou les adultes.

Enfin, le dernier essai testait en parallèle une herbe et une épice, le curcuma et l'ashwagandha, supposés avoir des effets anticancéreux.

8/ Schémas expérimentaux

Parmi les 70 essais, 47 étudiaient un agent en monothérapie (67 %), 20 une combinaison (29 %), et 3 comparaient une monothérapie à une combinaison [RO4929097+/-vismodegib, NCT01154452 ; lenvatinib+/-ifosfamide et étoposide, NCT02432274 ; vaccination peptidique+/-chimiothérapie ou radiothérapie (51)]. La répartition était similaire parmi les essais de phase II ou II/III, et ceux de phase I/II (42, 17, 1, respectivement, parmi les 60 essais de phase II et II/III ; et 5, 3 et 1, respectivement, parmi les 10 essais de phase I/II).

La majorité de ces essais étaient des études « simple bras » (59/70, 84 %), et seulement 11 d'entre eux « double bras ». Deux des essais « double bras » n'allouaient pas le bras de traitement par randomisation : l'un évaluait le lenvatinib associé ou non à la chimiothérapie (NCT02432274) et l'autre évaluait l'extrait d'ashwaganda ou le curcuma, en parallèle (NCT00689195). Les 9 autres essais étaient des essais contrôlés randomisés, dont 4 en double aveugle : 2 comparaient le regorafenib à un placebo (NCT02048371, NCT02389244), 1 le saracatinib versus placebo (NCT00752206) et 1 comparait différentes doses de robatumumab (anticorps anti-IGF1R, NCT00617890). Un cross-over après progression était possible dans 3 des essais contrôlés versus placebo où le critère de jugement

principal était la survie sans progression : le bras de traitement était révélé au moment de la progression de la maladie et les patients alloués au bras contrôle pouvaient recevoir le traitement expérimental (regorafenib, NCT02048371 et NCT02389244 ; et saracatinib, NCT00752206). Les essais randomisés non « en aveugle » étudiaient le cyclophosphamide associé à l'étoposide comparé à l'ifosfamide haute dose (EUdraCT2012-001010-42), le RO4929097 associé ou non au vismodegib (NCT01154452), lobaplatine et docétaxel comparé à lobaplatine/gemcitabine (NCT02099396), et thiotépa haute dose comparé à la chimiothérapie conventionnelle (NCT00978471).

9/ Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'efficacité des thérapeutiques étudiées, et leur méthode d'évaluation, variait largement au sein des 70 essais. Le critère de jugement principal choisi était la réponse tumorale dans 49 des 70 essais (70 %), et la survie dans 21 des 70 essais (30 %) (Fig. 7A).

L'évaluation de la réponse tumorale était réalisée selon les critères RECIST (55,56), basés sur une mesure unidimensionnelle des lésions tumorales, dans 50 des 70 essais, selon les critères WHO [mesure bidimensionnelle (57)] dans 5 essais, tous pédiatriques, et selon des critères de mesure non standardisés dans 4 essais. Les critères utilisés pour évaluer la réponse tumorale n'étaient pas renseignés pour 10 des essais, mais ces 10 essais n'étaient pas encore publiés et seules les informations données sur les registres étaient à notre disposition, sauf pour un essai qui avait un résumé publié sur le site de l'ASCO.

Dans 24 des 49 essais ayant pour critère de jugement principal la réponse tumorale, celle-ci était évaluée à un temps donné, variant de 1,5 à 6 mois (médiane 2,7 mois), pour déterminer l'efficacité du traitement. La définition choisie de cette réponse tumorale était très hétérogène au sein des essais : dans 9 essais, le taux de réponse (*response rate*, RR) était défini par le nombre de réponses complètes (RC, disparition de l'ensemble des lésions) et de réponses partielles (RP, diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles, selon RECIST) parmi l'ensemble des patients évaluable ; il était défini par le nombre de RC, RP et de réponses mineures (RM, diminution de moins de 30 % de la somme des diamètres de lésions cibles) et appelé taux de réponse clinique (*clinical response rate*, CRR) dans 1 étude ; et enfin, il était défini par l'addition des RC, des RP, et des maladies stables (MS, selon RECIST, ni une diminution de taille suffisante pour parler de RP ni une

augmentation de plus de 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles qui définit une progression) et appelé taux de maladies contrôlées (*disease control rate*, DCR) dans 14 études. Dans les 25/49 autres essais évaluant la réponse tumorale, le critère de jugement choisi était la meilleure réponse obtenue au cours d'une période de suivi prédéfinie, lors des différentes évaluations tumorales réalisées à intervalles réguliers pendant cette période (meilleur RR dans 22 essais et meilleur DCR dans 3 essais). La durée de suivi choisie variait de 4,5 mois à 5 ans.

Dans les 21 autres essais, le critère principal choisi était la survie : survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), évaluée à différents temps de 2 mois à 5 ans (médiane 4 mois) dans 19 essais, ou survie globale (*overall survival*, OS), choisie dans les 2 derniers essais, et évaluée à 12 et 24 mois.

L'utilisation de la PFS comme critère de jugement principal est plus fréquente depuis 2008, alors qu'avant 2008, la majorité des études utilisaient la réponse tumorale. En 2014, on trouve le même nombre d'études utilisant la PFS et la réponse tumorale, à un temps donné, comme critère de jugement principal (6 études de chaque, Fig. 7B).

La PFS et l'OS sont plus fréquemment retrouvés comme critères de jugement principal dans les études spécifiques des ostéosarcomes (9/17, 52 %), alors que seulement 3 des 17 études plus larges avec une strate spécifique (17 %) utilisaient ce critère, et 9/36 (25 %) des études plus larges sans strate spécifique.

Aucun des essais publiés jusqu'à présent n'a utilisé la réponse histologique (pourcentage de cellules tumorales résiduelles après ablation de la lésion) comme critère de jugement principal. La réponse métabolique mesurée par le PET scan (tomographie par émission de positons) était évaluée dans plusieurs essais, mais n'était jamais utilisée comme critère de jugement principal.

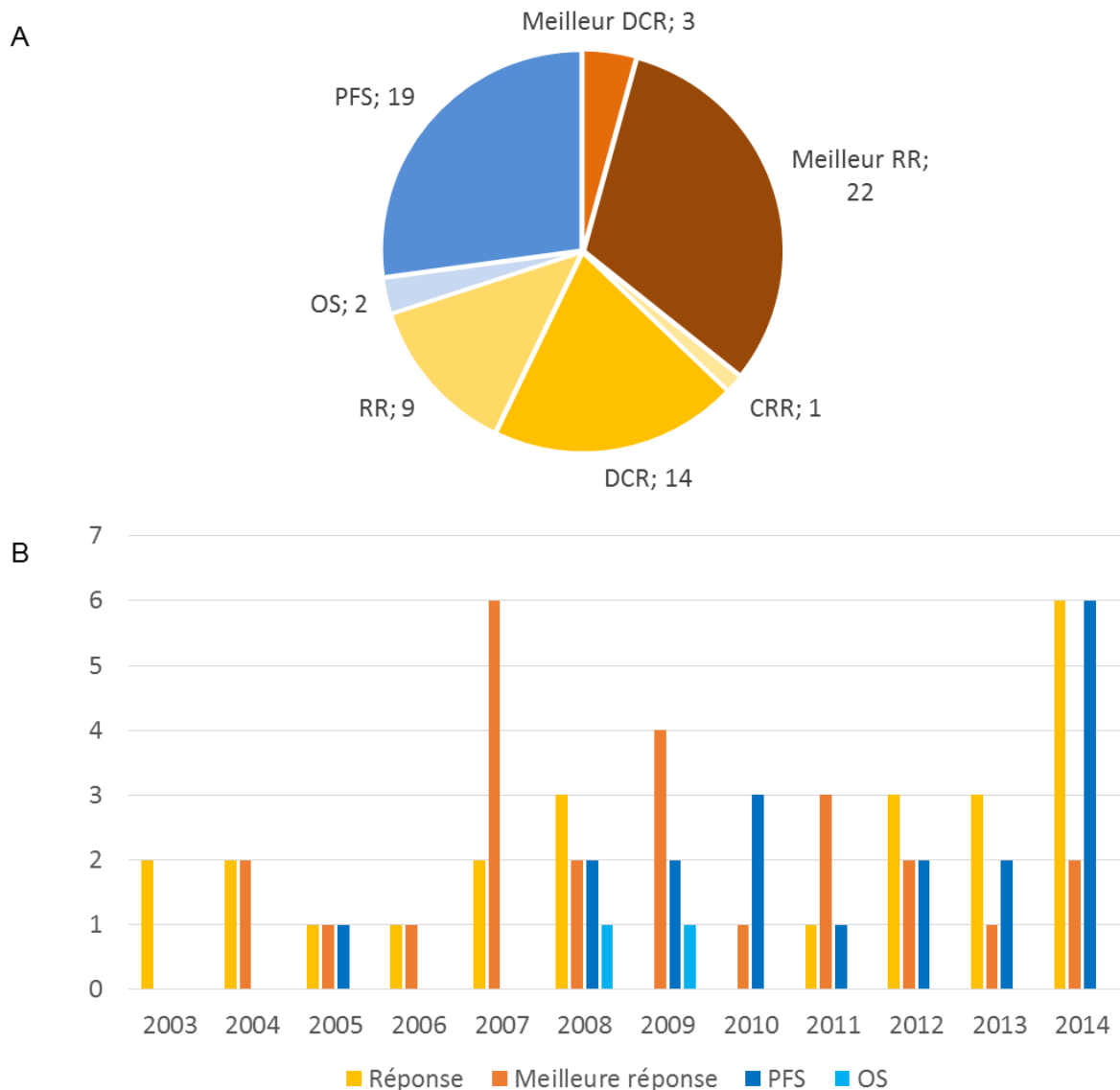


Figure 7 : Critère de jugement principal

A/ Répartition au sein des 70 essais

B/ Répartition en fonction de l'année de début des essais

RR = response rate (RC + RP) ; CRR = clinical response rate (RC + RP + RM) ; DCR = disease control rate (RC + RP + MS) ; OS = overall survival ; PFS = progression free survival

10/ Calcul de la taille de l'échantillon

Le seul paramètre disponible sur les différents registres, quant à la taille de l'échantillon, était le nombre total de patients à inclure. Nous n'avions pas de détail sur les modalités de calcul de ce nombre. Parmi les 34 essais avec au moins une strate spécifique des ostéosarcomes (17 essais recrutant spécifiquement des ostéosarcomes et 17 essais avec une strate spécifique de cette histologie), le nombre d'ostéosarcomes à inclure n'était pas spécifié

pour 6 d'entre eux. Dans les 28 autres, le nombre moyen de patients prévu était de 36 ; avec une moyenne de 44 dans les 17 essais spécifiques et 23 dans les autres essais. Comme illustré figure 8, la taille de l'échantillon total variait beaucoup d'un essai à l'autre, sans tendance particulière en fonction de la date de début de l'essai. Parmi les 36 essais avec des critères histologiques d'éligibilité plus larges et sans strate spécifique, le nombre prévu d'inclusion de patients présentant un ostéosarcome n'était jamais spécifié.

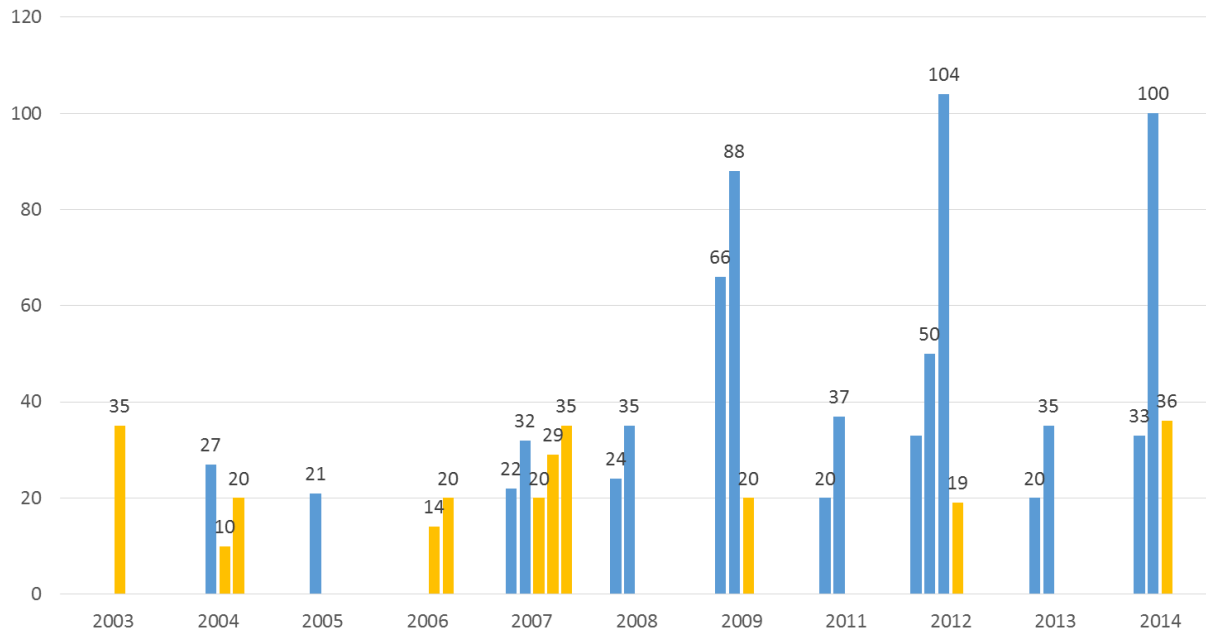


Figure 8 : Nombre prévu d'inclusion de patients présentant un ostéosarcome, au sein de chacun des 28 essais* avec au moins une strate spécifique des ostéosarcomes

Chaque essai est représenté par une barre verticale à sa date de début d'inclusion. Le nombre au sommet de chaque barre correspond au nombre de patients prévus dans cet essai.

Barres verticales bleues : essais spécifiques des ostéosarcomes ; barres verticales jaunes : essais plus larges avec une strate dédiée aux ostéosarcomes

*Il existe 34 essais de ce type, mais le nombre de patients prévu présentant un ostéosarcome, n'était pas spécifié pour 6 de ces essais.

11/ Description des 29 essais publiés : plan d'analyse statistique et résultats

En avril 2015, des résultats publiés étaient disponibles pour 29 des 40 essais fermés à l'inclusion, dont 6 spécifiques des ostéosarcomes, 10 avec une strate spécifique des ostéosarcomes, et 13 sans strate spécifique. Parmi ces 29 essais, la publication complète était disponible 9 mois à 6 ans (médiane 2,5 ans) après la fin de l'étude.

Comme déjà mentionné, parmi les 11 essais fermés mais non publiés, 5 avaient un suivi des patients encore en cours, 1 avait été abandonné faute d'inclusion, et 3 avaient été

interrompus prématurément. Enfin, les 2 derniers (alisertib, NCT01653028; et angiotensine 1-7, NCT01553539) étaient terminés depuis plus d'un an et demi sans résultat publié, mais des résultats partiels de l'essai angiotensine sont donnés sur le registre ClinicalTrials.gov (absence d'activité tumorale et présence d'effets secondaires chez l'ensemble des patients).

Parmi les 13 essais publiés sans strate spécifique des ostéosarcomes, le nombre effectif de patients présentant un ostéosarcome était indiqué dans 11 des publications (dont 4 résumés sur le site de l'ASCO). Les patients porteurs d'un ostéosarcome représentaient seulement 12,4 % de l'ensemble des patients inclus (74/595 patients ; 2 à 24 patients par essai, médiane 6). Les résultats n'étaient jamais donnés pour l'ensemble des ostéosarcomes inclus, seules les exceptionnelles réponses étaient mentionnées.

Nous avons ensuite concentré notre analyse sur les 16 essais publiés (12 articles et 4 résumés), spécifiques des ostéosarcomes ou avec une strate spécifique (Annexes : Tableau V). Treize d'entre eux avaient un design statistique séquentiel, dont 10 arrêtés prématurément faute d'efficacité. Le nombre total de patients inclus au sein de l'ensemble des 16 essais était de 294/396 patients prévus, dont 157/174 dans les 6 essais spécifiques des ostéosarcomes. Le nombre de patients inclus au sein de chaque essai semble stable au cours du temps (Fig. 9).

Les 16 essais étaient des études « simple bras ». Le design statistique était un plan séquentiel à 2 étapes dans 12 des essais [Simon à 2 étapes (58) pour 6 essais, Green et Dahlberg (59) pour 1, plan non détaillé pour les 5 autres], un plan séquentiel de type Bayésien (60) dans 1 essai, et un plan à une étape dans 2 essais ; le plan n'était pas précisé pour le dernier. Parmi les 11 essais utilisant la réponse tumorale comme critère de jugement principal, et avec les hypothèses statistiques décrites dans la publication, l'hypothèse nulle (H_0) testée pouvait varier de 5 à 25 %, et l'hypothèse alternative (H_1) de 20 à 50 %.

Dans l'ensemble des 16 essais, 281 patients étaient évaluable, dont 150 au sein des 6 essais spécifiques des ostéosarcomes, et 131 au sein des 10 essais avec une strate ostéosarcome. La réponse tumorale rapportée (à un temps donné ou au cours d'une période de suivi prédéfinie, comme décrit plus haut), quelle que soit l'intervention testée, était une réponse complète (RC) chez 3 patients et une réponse partielle (RP) chez 11 patients, menant à un taux de réponse global de 5 % ; la stabilisation de la maladie était obtenue chez 87 patients (31 %), et tous les autres présentaient une progression tumorale (64 %).

Parmi les 150 patients évaluable au sein des 6 essais spécifiques des ostéosarcomes, 3 patients ont présenté une RC, 7 une RP, et 64 une maladie stable, ce qui correspond à un

taux de réponse (RR) de 6,7 % et un taux de maladies contrôlées (DCR) de 49 %. La PFS obtenue dans ces 6 essais, lorsqu'elle était renseignée, variait de 10 à 55 % à 4 mois, et 7 à 45 % à 6 mois.

Au sein des 10 essais avec strate ostéosarcome, aucun patient n'a présenté de RC, 4 une RP, et 23 une maladie stables, parmi les 131 patients évaluables, ce qui correspond à un RR de 3 % et DCR de 20,6 %.

L'intervention évaluée a pu être considérée comme efficace, au regard des hypothèses statistiques définies, dans un seul des 16 essais publiés : l'essai de phase II évaluant l'efficacité du sorafénib chez les patient présentant une rechute d'ostéosarcome de haut grade non résecable (35). Dans cet essai, l'hypothèse alternative choisie était une PFS à 4 mois de 30 %, et la PFS effectivement obtenue, chez les 35 patients inclus, était de 46 % (intervalle de confiance à 95 % = 28-63 %).

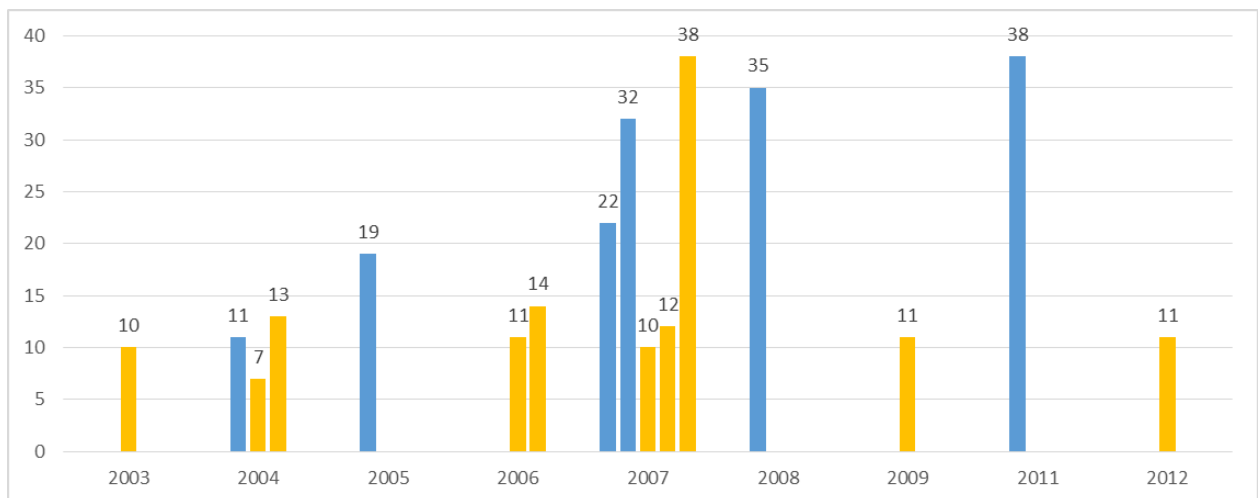


Figure 9 : Nombre effectif de patients présentant un ostéosarcome inclus au sein des 16 essais publiés avec au moins une strate spécifique des ostéosarcomes
 Chaque essai est représenté par une barre verticale à sa date de début d'inclusion. Le nombre au sommet de chaque barre correspond au nombre de patients inclus dans cet essai.
 Barres bleues verticales : essais spécifiques des ostéosarcomes ; barres jaunes verticales : essais plus larges avec une strate spécifique des ostéosarcomes

DISCUSSION

Nous avons réalisé une revue systématique de l'ensemble des essais thérapeutiques de phase II dans les récidives d'ostéosarcome, ouverts entre 2003 et 2014, publiés ou non, et une analyse de leurs méthodologies et leurs résultats, afin de tenter de définir une méthodologie optimale pour les futurs essais cliniques de phase II évaluant de nouvelles thérapeutiques des récidives d'ostéosarcome.

Avec un taux de survie globale à 10 ans de 20 % (22), les patients présentant une récidive d'ostéosarcome restent très difficiles à traiter. Il n'existe actuellement aucun standard pour la prise en charge de ces patients et le besoin de nouvelles molécules est important.

La réalisation d'études de phase II permettant l'évaluation des nouvelles thérapeutiques dans l'ostéosarcome se heurtent à plusieurs obstacles :

- la rareté de cette tumeur la rendant peu attractive pour les industriels et rendant nécessaire une collaboration internationale pour la réalisation d'essais d'une durée acceptable ;

- les difficultés d'évaluation de la réponse, car les lésions souvent calcifiées ne diminuent pas toujours de taille en cas d'efficacité du traitement. En effet, dans cette pathologie, le tissu tumoral peut être remplacé par du tissu nécrotique ou fibreux, et une réduction substantielle du volume de cellules viables tumorales peut ne pas se traduire par une diminution apparente du volume tumoral ;

- la diversité des lieux de prise en charge des patients qui sont répartis entre l'oncologie pédiatrique et l'oncologie adulte, ce qui nécessite une collaboration entre pédiatres et médecins d'adulte, qui n'existe que depuis quelques années pour l'évaluation des nouvelles thérapeutiques.

Dans les années 1980, avec les premiers essais de phase II des chimiothérapies utilisées maintenant en pratique courante pour le traitement des ostéosarcomes (méthotrexate, cisplatine, doxorubicine, ifosfamide), des taux de réponse de 19 % (6) à 40 % ont été obtenus (5). Dans notre étude, sur les 11 dernières années, les résultats publiés des essais identifiés avec au moins une strate ostéosarcome sont plus décevants, avec une majorité de patients présentant une maladie progressive (64 %), un tiers une maladie stable (31 %), et

seulement 5 % une réponse objective (RC ou RP). Ainsi, malgré l'augmentation du nombre d'essais testant de nouvelles thérapeutiques dans des essais cliniques de phase II ces dernières années, aucun essai n'a encore mené à une étude de phase III améliorant significativement le pronostic des patients (13,15). Depuis l'introduction de l'ifosfamide dans la prise en charge des ostéosarcomes, il y a plus de 20 ans, le seul nouvel agent ayant été approuvé en Europe par l'EMA pour l'ostéosarcome est le mifamurtide, en 2009 (10,61). Les résultats des essais ayant conduit à son approbation restent controversés, et ce même médicament n'a pas obtenu l'autorisation de commercialisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans la même indication. Avec le nombre croissant de nouvelles molécules thérapeutiques dans le cancer, une évaluation optimale de celles-ci dès la phase II paraît indispensable pour construire des essais de phase III avec des chances de succès.

Limites et points forts de notre étude

Notre étude présente un certain nombre de limites. Garantir l'exhaustivité de notre recherche des essais de phase II thérapeutiques des récurrences d'ostéosarcome, pendant la période de notre étude, est difficile. Nous avons essayé de limiter ce biais en réalisant une recherche complémentaire plus large avec le mot-clé « sarcoma » sur ClinicalTrials.gov. Nous avons aussi utilisé trois registres d'essais cliniques différents : les registres américain (ClinicalTrials.gov), européen (clinicaltrialsregister.eu) et français (registre de l'INCa). Cependant, nous avons encore retrouvé 2 essais, non identifiés par notre recherche initiale sur les registres, grâce à la recherche complémentaire sur le site de l'ASCO (Ogawa, ASCO 2014 ; Epelman, ASCO 2013). Cela souligne le fait que les essais ne sont pas tous rapportés dans ces trois registres, et en particulier les essais développés sur d'autres continents, tels que l'Asie et l'Amérique du Sud. Malgré tout, la même recherche réalisée sur le registre international des essais cliniques tenue par l'Organisation Mondiale de la Santé (www.who.int/trialsearch) ne retrouvait pas d'études supplémentaires.

L'enregistrement systématique des essais cliniques sur les registres n'est encouragé que depuis peu d'années, représentant évidemment un obstacle supplémentaire à l'exhaustivité de notre recherche. Les recommandations de 2005 de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), qui exigent que tout essai clinique ait été indexé dans un registre pour que sa publication soit possible, et le renforcement de ces recommandations aux États-Unis par le *Food and Drugs Administration Amendments Act* (FDAAA) de 2007, qui exige depuis septembre 2007 la déclaration sur ClinicalTrials.gov de tout essai conduit aux

États-Unis testant une drogue, un agent biologique ou un dispositif médical (à l'exception des essais de phase I), devraient limiter ce biais dans notre étude, au moins pour les essais les plus récents. Par ailleurs, la plupart des essais que nous avons pu manquer sont très probablement des essais de phase II avec de larges critères d'inclusion et sans cohorte spécifique pour les ostéosarcomes, et l'omission de ce type d'essai devrait avoir peu d'impact sur l'analyse de nos résultats pour notre population d'intérêt.

Aux difficultés d'exhaustivité de notre recherche s'ajoutent les difficultés d'exhaustivité de recueil des données d'intérêt pour notre étude. Des 70 essais thérapeutiques identifiés, 36 pouvaient recruter des ostéosarcomes parmi de nombreux autres diagnostics, mais l'analyse spécifique de cette sous-population était toujours manquante. De plus, les informations disponibles pour les essais qui n'étaient pas encore publiés étaient toujours incomplètes : nous n'avons jamais de détails sur la méthodologie et les hypothèses statistiques, et les critères d'évaluation de la réponse tumorale n'étaient pas souvent précisés non plus. De nombreuses informations utiles peuvent malgré tout être tirées de cette analyse, et elles peuvent nous permettre d'améliorer les futurs essais thérapeutiques de phase II menés chez les patients présentant une récurrence d'ostéosarcome.

Maldegem et al. (28) ont aussi publié récemment une revue des essais de phase I/II menés entre 1990 et 2010, incluant des ostéosarcomes et des sarcomes d'Ewing. Mais cette étude référençait uniquement les essais avec des résultats publiés, ignorant les essais en cours ou interrompus. De plus, leur recherche ayant été réalisée en 2010, et le FDAAA existant seulement depuis trois ans, l'exhaustivité de leur recherche était encore plus difficile à garantir. Enfin, leur recherche n'était réalisée que sur un seul registre d'essais cliniques, le registre américain. La force de notre étude est d'être la seule incluant tous les essais cliniques, y compris ceux en cours de recrutement ou interrompus, déclarés sur les registres américain, européen, et français, ces 11 dernières années, nous permettant ainsi d'analyser l'évolution de la méthodologie des essais de phase II au cours de ces années, et d'aider à la réflexion lors des futures réunions des différents groupes coopérateurs spécialistes des ostéosarcomes.

Inadéquation du nombre d'études avec le nombre de patients présentant une récurrence d'ostéosarcome

Avec un taux de récurrences estimé à 30 % (22), et environ 800 et 1 800 nouveaux cas d'ostéosarcome diagnostiqués chaque année respectivement aux États-Unis et en Europe, environ 2 600 patients présentant une récurrence d'ostéosarcome, sans traitement standardisé

dans la plupart des cas, auraient été attendus aux États-Unis, et 6 000 en Europe, au cours de ces 11 dernières années. Le nombre total de patients prévus, dans l'ensemble des essais de phase II, retrouvé dans notre étude (1011 patients) représente donc un faible pourcentage du nombre potentiel de patients qui auraient pu être recrutés dans le monde ces 11 dernières années. Cela peut s'expliquer par le faible nombre d'essais et leur disponibilité très variable en fonction du lieu et de l'année de prise en charge de la récurrence, la faible attractivité des questions posées, et les résultats peu convaincants des derniers essais publiés, en partie liés à la conception de ces essais. Des modifications de la méthodologie de ces essais de phase II pourraient résoudre une partie de ces problèmes.

Au cours des 11 dernières années, nous avons identifié 70 essais thérapeutiques de phase II recrutant des ostéosarcomes (60 de phase II ou II/III et 10 de phase I/II), dont seulement 13 % étaient conduits de manière multinationale. Les autres 87 % étaient donc nationaux, et principalement américains. Devant cette répartition déséquilibrée des essais au niveau mondial, certains pays risquent de rencontrer de longues périodes de temps sans aucun essai ouvert au recrutement pour cette pathologie. Cependant, le nombre d'essais semble avoir augmenté depuis 2003, avec environ 3 essais ouverts chaque année entre 2003 et 2006, 7 entre 2007 et 2013, et 14 en 2014. Les essais internationaux sont aussi plus nombreux depuis 2007, et nous avons retrouvé 1 ou 2 essais de ce type depuis lors. Cela reflète en partie une prise de conscience des experts du manque d'essais dans cette pathologie, et leur désir de changer les choses, afin d'améliorer le pronostic des ostéosarcomes. Par ailleurs la mise en place d'essais internationaux est actuellement facilitée par le travail en réseau dans le cadre de plusieurs groupes coopérateurs : l'EURAMOS (*European and American Osteosarcoma Study Group*), l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), l'ENCCA (*European Network for Cancer research in Children and Adolescents*), et l'ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*).

Inadéquation des âges d'inclusion avec l'âge des patients présentant une récurrence d'ostéosarcome. Action coordonnée indispensable des experts oncologues pédiatres et oncologues de médecine adulte.

Même si les experts pédiatriques et adultes collaborent depuis 20 ans pour les essais cliniques de phase III, à l'échelle nationale (Italie et France) et internationale (EURAMOS), pour mettre en place des essais correspondant à la distribution des âges de diagnostic des ostéosarcomes, cela n'est pas encore vrai pour les essais de phase II. Seulement 12 des

70 essais (17 %) incluait de manière appropriée la population pédiatrique et adulte en fonction de l'âge des patients à la première récurrence d'ostéosarcome [55 % des patients ont moins de 18 ans (22)] et des récurrences ultérieures [âge médian de 18,4 ans ; valeurs extrêmes 5,7 et 53,8 (21)]. Des efforts semblent avoir été réalisés, et certaines études adultes incluent des adolescents, cependant les âges minimaux d'inclusion restent très variables, et aucune justification n'est donnée quant à ce choix. Un âge approprié d'inclusion devrait être défini et correspondre à l'âge connu d'incidence de la maladie.

Cette inadéquation des âges d'inclusion avec l'épidémiologie des récurrences d'ostéosarcome était plus marquée pour les essais évaluant des thérapies ciblées que pour ceux évaluant des chimiothérapies : nous avons retrouvé moins d'essais testant des thérapies ciblées incluant de jeunes enfants (17/30 vs 22/26). Une raison majeure de cette observation est qu'il n'existait pas d'essai de phase I déjà mené en population pédiatrique pour certaines de ces molécules, et que leur profil de toxicité et la dose recommandée à utiliser en phase II n'étaient donc pas connus quand l'étude de phase II « adulte » débutait (absence de données pédiatriques pour 61 % des essais réalisés chez l'adulte uniquement et évaluant des biothérapies).

En 2003 a été créé le réseau européen ITCC, à l'initiative de la France, pour développer les réseaux précoces de nouveaux médicaments en Europe et donner un meilleur accès aux enfants en échec thérapeutique à ces innovations thérapeutiques (62). L'ITCC travaille avec les industriels et l'*European Medicines Agency* (EMA) afin de mettre en place des essais de phase I pédiatriques plus précocement dans le développement du médicament, et d'abaisser l'âge d'inclusion des essais de phase I adultes aux adolescents. Cette dernière option semble raisonnable pour les anticorps, où la toxicité attendue n'est pas différente de celle chez l'adulte, ou pour des molécules issues d'une classe ayant un profil de toxicité déjà connu chez les enfants (comme par exemple les traitements anti-angiogéniques). Au niveau de l'EMA, une collaboration plus importante avec les experts pédiatriques et adultes devrait être développée pour optimiser la prise en compte des opinions de ces experts dans la conception des Plans d'Investigation en Pédiatrie (PIP). Pour les pathologies transversales enfant/adulte, l'EMA devrait autoriser les essais mixtes pédiatrique/adulte dans les PIP, ce qui représenterait une bonne incitation financière pour les industries pharmaceutiques (63,64).

Des considérations légales, ou le travail supplémentaire engendré par la nécessité d'obtenir le consentement des parents et de préparer des documents d'information adaptés aux plus jeunes, ne devraient pas limiter cette collaboration entre experts pédiatriques et adultes

dans le développement des médicaments. Les assurances limitent aussi la diminution de l'âge minimal d'inclusion des essais de phase II. Cependant, les assureurs consultés au Royaume-Uni ont considéré qu'abaisser l'âge seuil d'entrée dans les essais adultes de 18 à 16 ans ne devrait avoir de conséquence ni sur le coût ni sur la couverture des patients, mais cela n'est, pour autant, toujours pas admis dans la plupart des autres pays. Depuis 2014, au Royaume-Uni, le *National Cancer Research Institute's Teenage and Young Adult Clinical Studies Group* recommande que, lors des demandes de financement, il soit demandé aux investigateurs de justifier l'âge minimal et l'âge maximal d'inclusion choisis dans les essais. Les groupes nationaux, tels que le Groupe Onco-hématologie Adolescents et Jeunes Adultes (GO-AJA !) en France et le groupe *Teenagers and Young Adults with Cancer* (TYAC) au Royaume-Uni, ont pour but d'améliorer la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer, et ont un rôle essentiel à jouer pour favoriser l'inclusion des patients de cette tranche d'âge dans les études.

L'ensemble de ces éléments plaide en faveur d'une meilleure coopération entre les chercheurs et les médecins impliqués dans le développement précoce des médicaments en population adulte et pédiatrique, mais aussi avec les autorités légales, telles que l'EMA, l'industrie pharmaceutique et les associations de parents. Cela semble efficace aux États-Unis avec la *Sarcoma Alliance for Research through Collaboration* (SARC). En Europe, une plateforme pour faciliter la collaboration entre ces quatre acteurs essentiels (cliniciens, scientifiques, pouvoir public et associations de parents) a été récemment créée : la *Cancer Drug Development Forum-Innovative Therapy for Children with Cancer consortium-European network for Cancer Research in Children and Adolescents-European Society for Paediatric Oncology Paediatric Oncology Platform* (CDDF-ITCC-ENCCA-SIOPE *Paediatric oncology platform*) (65). Cette dynamique de partenariat devrait participer efficacement à promouvoir le développement de nouveaux médicaments en oncologie pédiatrique.

Attrait insuffisant des questions posées. Une meilleure connaissance de la biologie des ostéosarcomes et sa translation vers la recherche clinique à promouvoir.

Le nombre d'essais évaluant la chimiothérapie reste stable au cours du temps, avec peu de nouveaux agents testés, et aucun n'ayant atteint le développement en essai de phase III récemment. Les biothérapies, quant à elles, lorsque l'agent testé semble biologiquement intéressant (on trouve par exemple 4 essais testant les anti-IGFR entre 2007 et 2009),

permettent de doubler le nombre de patients habituellement recrutés. Malgré tout, le nombre d'essais étudiant les thérapies ciblées est stable depuis 2007 (à l'exception de 2014), possiblement à cause de la complexité de la génétique des ostéosarcomes. Et, alors qu'il est admis que, dans la plupart des tumeurs, les thérapies ciblées nécessitent d'être utilisées en association avec de la chimiothérapie pour être plus efficaces, peu de combinaisons de traitements sont testées dans les études de phase II chez les patients présentant une récurrence d'ostéosarcome. De plus, parmi les molécules testées, peu ciblaient réellement des protéines impliquées spécifiquement dans l'oncogenèse des ostéosarcomes, la plupart n'agissant pas de manière ciblée (comme, par exemple, les inhibiteurs de mTOR et d'histone déacétylase). Quand le rationnel d'utilisation de l'intervention évaluée était indiqué (49 des 70 essais), leur mode d'action dans les cancers en général était décrit, plus que leur mode d'action spécifique sur la tumeur d'intérêt.

Chercheurs et cliniciens doivent collaborer pour améliorer la compréhension de l'oncogenèse des ostéosarcomes et développer des traitements adaptés à cette biologie (66). Devant ce besoin essentiel, de nouveaux réseaux de recherche translationnelle et de développement d'essais précoces ont été développés en Europe, tels que le réseau européen EuroBoNeT (67) et le nouveau réseau européen de recherche translationnelle, *European clinical trials in rare Sarcomas* ou euroSARC [un essai clinique en cours étudiant la réponse biologique au mifamurtide des patients présentant un ostéosarcome métastatique ou une récurrence (MEMOS, NCT02441309)]. Pour aider à promouvoir le développement de nouveaux agents en fonction de leur rationnel biologique, des programmes tels que le programme américain *Pediatric Testing Program* (PPTP) ont aussi été développés (68). Le PPTP est une initiative du *National Cancer Institute* pour identifier de nouvelles molécules intéressantes en les testant auparavant chez des souris immunodéprimées xénotransplantées avec des tumeurs dérivées de tissus tumoraux de patients. Donner la priorité au développement des molécules qui ont le meilleur rationnel démontré dans la pathologie évaluée devrait permettre d'identifier des molécules plus efficaces, et donc d'obtenir des progrès plus probants dans les pathologies comme les récurrences d'ostéosarcome.

Une méthodologie statistique rendant les résultats difficiles à interpréter. Un plaidoyer pour les essais de phase II randomisés avec la survie sans progression comme critère de jugement principal.

L'hétérogénéité des populations incluses (nombre de récidives et nombre de lignes de traitement préalables), des critères de jugement et des hypothèses statistiques utilisés, dans les essais thérapeutiques de phase II des récidives d'ostéosarcome, rend l'interprétation des résultats de ces essais compliquée. Il est important que la communauté oncologique choisisse un critère de jugement principal commun, avec les mêmes critères d'efficacité, et un même temps où l'évaluer, afin d'harmoniser les résultats des essais de phase II réalisés pour les ostéosarcomes en rechute.

La majorité des essais avaient comme critère de jugement principal le taux de réponse tumorale, évalué selon les critères RECIST (55), mais avec des définitions et des temps d'évaluation très hétérogènes, sans aucune justification de ce choix. Ils ne prenaient en compte ni les particularités évolutives des ostéosarcomes (une réduction substantielle du volume de cellules viables tumorales peut ne pas se traduire par une diminution apparente du volume tumoral), ni les profils évolutifs possibles en fonction des molécules utilisées [au cours des traitements par thérapies ciblées, la réduction de volume peut être décalée dans le temps, voire ne pas avoir lieu, alors que la molécule utilisée est efficace (69)]. Par ailleurs, la résection complète de la maladie restant le facteur pronostique majeur des récidives d'ostéosarcome (21,25), la résécabilité théorique et effective des tumeurs aurait dû être évoquée dans les essais, mais était pourtant rarement décrite.

De nouveaux outils de mesure radiologiques, tels que l'imagerie fonctionnelle (IRM de diffusion) et la tomographie par émission de positons (70), pourraient être plus précis pour évaluer la réponse tumorale, et leur place reste à déterminer. Par ailleurs, l'arrivée de nouvelles molécules en développement peut encore compliquer l'évaluation de l'efficacité du traitement testé. De nouvelles biothérapies telles que les anticorps anti-PD1 peuvent mener à une pseudo-augmentation du volume de la tumeur, en rapport avec une infiltration massive par les cellules du système immunitaire. Les nouveaux critères de réponse, comme l'*immune-related Response Criteria* (irRC), devraient être discutés et évalués dans l'ostéosarcome aussi (71).

La survie sans progression (PFS) semble être un critère de jugement plus fiable que le taux de réponse tumorale pour les essais thérapeutiques de phase II, en particulier dans les situations où un faible taux de réponse est attendu, ou dans les essais testant des agents non

cytotoxiques (69). Après une analyse des essais de phase II dans les sarcomes des tissus mous menés par l'EORTC (72), un consensus des experts en sarcomes pour l'utilisation de la PFS comme critère de jugement principal dans les essais de phase II semble acquis. Nous avons effectivement observé une tendance à choisir d'avantage la PFS dans les essais menés depuis 2008. Mais le moment de l'évaluation n'est pas encore consensuel, et les hypothèses statistiques choisies pour définir la PFS attendue sont très variables d'un essai à l'autre. L'hétérogénéité des populations incluses (maladie réfractaire, 1^{re} ou X^e récurrence, nombre de lignes de traitement antérieur, résection ou non de la maladie tumorale), dans ces essais de petits effectifs, augmente la difficulté de ce choix. De même, dans les études évaluant le taux de réponse tumorale avec un schéma « simple bras », l'hypothèse nulle statistique choisie variait considérablement, de 5 à 25 %. Aucune donnée historique ne permet de soutenir le choix de la valeur de cette hypothèse ou de connaître le bénéfice attendu des thérapeutiques testées (hypothèse alternative H1 variant de 20 à 50 %). Ainsi, pour le même taux de réponse ou la même PFS choisie, les essais pouvaient être considérés comme positifs ou négatifs, soulignant la nécessité de réaliser des essais comparatifs.

Une tendance récente, depuis 2008, est effectivement de réaliser des essais de phase II randomisés. Cela permettrait d'éviter les doutes quant aux choix de l'hypothèse nulle, les bras expérimentaux comparant la molécule testée à un bras « contrôle » recevant soit un placebo (3 essais dans notre étude) soit une chimiothérapie (n = 3). Une réticence à la mise en place de tels essais réside dans la perte de chance potentielle pour le patient, notamment dans le bras placebo. Une surveillance rapprochée de l'évolution tumorale et la possibilité de réaliser un « cross-over » précoce vers le bras du traitement expérimental, en cas de progression de la maladie, rendent ce type d'essais plus acceptables au niveau éthique pour les cliniciens, et pour les patients. Il est cependant important d'éviter les « cross-over » précoces pour protéger la validité scientifique de ces essais, et évaluer sans erreur l'efficacité du traitement testé (73).

CONCLUSION

Notre analyse des essais thérapeutiques de phase II des onze dernières années incluant des patients présentant une récurrence d'ostéosarcome met en évidence que la méthodologie de ces essais est très hétérogène, ce qui les rend difficilement comparables. Cela plaide en faveur de la définition de critères communs d'éligibilité et d'efficacité permettant l'obtention de protocoles plus standardisés pour les futurs essais de phase II dans cette indication.

Les essais devraient inclure des patients issus des populations adulte et pédiatrique, avoir pour critère de jugement principal la survie sans progression (PFS) et, idéalement, évaluer des combinaisons de chimiothérapies et thérapies ciblées de manière randomisée. Une meilleure connaissance de la biologie des ostéosarcomes et une meilleure collaboration entre scientifiques, cliniciens, pouvoirs publics et industriels, devraient mener à des essais cliniques plus attractifs avec des résultats plus probants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Whelan J, McTiernan A, Cooper N, Wong YK, Francis M, Vernon S, et al. Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979–2007. *Int J Cancer*. 2012 Aug 15;131(4):E508–17.
2. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May 1;20(suppl 4):iv137–9.
3. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev*. 2014 May;40(4):523–32.
4. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 May;76(5):649–56.
5. Jaffe N, Paed D, Farber S, Traggis D, Geiser C, Kim BS, et al. Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer*. 1973 Jun;31(6):1367–73.
6. Gasparini M, Rouesse J, van Oosterom A, Wagener T, Somers R, Russel JA, et al. Phase II study of cisplatin in advanced osteogenic sarcoma. European Organization for Research on Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Treat Rep*. 1985 Feb;69(2):211–3.
7. Cores EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA*. 1972 Sep 4;221(10):1132–8.
8. Marti C, Kroner T, Remagen W, Berchtold W, Cserhati M, Varini M. High-dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jan;69(1):115–7.
9. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):426–33.
10. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):2004–11.
11. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8845–52.

12. Le Deley M-C, Guinebretière J-M, Gentet J-C, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007 Mar;43(4):752–61.
13. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 1;
14. Bielack S, Jürgens H, Jundt G, Kevric M, Kühne T, Reichardt P, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res*. 2009;152:289–308.
15. Zoledronate does not reduce the risk of treatment failure in osteosarcoma: results of the French multicentre OS2006 randomised trial | OncologyPRO [Internet]. [cited 2015 Feb 7]. Available from: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2014/Sarcoma/Zoledronate-does-not-reduce-the-risk-of-treatment-failure-in-osteosarcoma-results-of-the-French-multicentre-OS2006-randomised-trial>
16. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, et al. A Meta-Analysis of Osteosarcoma Outcomes in the Modern Medical Era. *Sarcoma*. 2012 Mar 18;2012:e704872.
17. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 2;20(3):776–90.
18. Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, et al. Osteosarcoma of the Pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):334–41.
19. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):403–12.
20. Marina N, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Hook JM, et al. MAPIE vs MAP as postoperative chemotherapy in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly-diagnosed osteosarcoma: results from EURAMOS-1 (Paper 032). In: Presented at: Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2014 (2014) [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 7]. Available from: internal-pdf://abstracts_2014_ctos-1424553472/Abstracts_2014_CTOS.pdf
21. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):557–65.
22. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma Relapse After Combined Modality Therapy: An Analysis of Unselected

- Patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):559–68.
23. Mittal N, Kent PM, Ording J. Metastatic and recurrent bone primary bone cancers. *Curr Probl Cancer*. 2013 Aug;37(4):215–24.
 24. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, Cox CS, Hayes-Jordan A, Benjamin RS, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006 Jan;41(1):194–9.
 25. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2005;104(8):1721–5.
 26. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Faggioli F, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2005;44(7):748–55.
 27. Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, Gorlick RG, Vyas YM, Healey JH, et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2214–21.
 28. van Maldegem AM, Bhosale A, Gelderblom HJ, Hogendoorn PC, Hassan AB. Comprehensive analysis of published phase I/II clinical trials between 1990-2010 in osteosarcoma and Ewing sarcoma confirms limited outcomes and need for translational investment. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):5.
 29. Pappo AS, Vassal G, Crowley JJ, Bolejack V, Hogendoorn PCW, Chugh R, et al. A phase 2 trial of R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), in patients with recurrent or refractory rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, synovial sarcoma, and other soft tissue sarcomas: Results of a Sarcoma Alliance: IGF-1R, Sarcomas, R1507. *Cancer*. 2014 Apr;n/a – n/a.
 30. Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, Schuetze SM, Tolcher AW, D’Amato GZ, et al. Phase II Study of the Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Ridaforolimus in Patients With Advanced Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):78–84.
 31. Schuetze SM, Zhao L, Chugh R, Thomas DG, Lucas DR, Metko G, et al. Results of a phase II study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced sarcoma. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1347–53.
 32. Yoo C, Lee J, Rha SY, Park KH, Kim TM, Kim YJ, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide. *Invest New Drugs*. 2013 Dec;31(6):1602–8.
 33. Schwartz GK, Tap WD, Qin L-X, Livingston MB, Undevia SD, Chmielowski B, et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):371–82.

34. Weigel B, Malempati S, Reid JM, Voss SD, Cho SY, Chen HX, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):452–6.
35. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Feb;23(2):508–16.
36. Robison NJ, Campigotto F, Chi SN, Manley PE, Turner CD, Zimmerman MA, et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):636–42.
37. Chawla SP, Chua VS, Fernandez L, Quon D, Saralou A, Blackwelder WC, et al. Phase I/II and Phase II Studies of Targeted Gene Delivery In Vivo: Intravenous Rexin-G for Chemotherapy-resistant Sarcoma and Osteosarcoma. *Mol Ther*. 2009 Sep;17(9):1651–7.
38. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, Chen AR, Cho S, Srinivasan S, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5470–8.
39. Kindler HL, Burris HA, Sandler AB, Oliff IA. A phase II multicenter study of L-alanosine, a potent inhibitor of adenine biosynthesis, in patients with MTAP-deficient cancer. *Invest New Drugs*. 2009 Feb;27(1):75–81.
40. Duffaud F, Egerer G, Ferrari S, Rassam H, Boecker U, Bui-Nguyen B. A phase II trial of second-line pemetrexed in adults with advanced/metastatic osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):564–70.
41. Warwick AB, Malempati S, Krailo M, Melemed A, Gorlick R, Ames MM, et al. Phase 2 trial of pemetrexed in children and adolescents with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):237–41.
42. Jacobs S, Fox E, Krailo M, Hartley G, Navid F, Wexler L, et al. Phase II Trial of Ixabepilone Administered Daily for Five Days in Children and Young Adults with Refractory Solid Tumors: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):750–4.
43. Lee EM, Rha SY, Lee J, Park KH, Ahn J-H. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Mar;69(3):635–42.
44. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al. Phase II Study of Sequential Gemcitabine Followed by Docetaxel for Recurrent Ewing Sarcoma, Osteosarcoma, or Unresectable or Locally Recurrent Chondrosarcoma: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *The Oncologist*. 2012 Jan 3;17(3):321–e329.

45. Beaty O, Berg S, Blaney S, Malogolowkin M, Krailo M, Knight R, et al. A phase II trial and pharmacokinetic study of oxaliplatin in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 May 24;55(3):440–5.
46. Georger B, Chisholm J, Le Deley M-C, Gentet J-C, Zwaan CM, Dias N, et al. Phase II study of gemcitabine combined with oxaliplatin in relapsed or refractory paediatric solid malignancies: An innovative therapy for children with Cancer European Consortium Study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2011 Jan;47(2):230–8.
47. Minard-Colin V, Ichante J-L, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – A report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2409–16.
48. Chou AJ, Gupta R, Bell MD, Riewe KO, Meyers PA, Gorlick R. Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Apr 1;60(4):580–6.
49. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, et al. A nonrandomized phase II trial of sorafenib (S) and everolimus (E) in unresectable metastatic osteosarcoma (OST) patients (pts) relapsed after standard chemotherapy. *J Clin Oncol [Internet]*. 2014 [cited 2014 Jul 27];32:5s(suppl; abstr 10533^). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/133681-144>
50. Ha HT, Griffith KA, Zalupski MM, Schuetze SM, Thomas DG, Lucas DR, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with metastatic or locally advanced soft tissue or bone sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2013 Feb;36(1):77–82.
51. Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, et al. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Cancer Sci*. 2013 Oct;104(10):1285–94.
52. Wagner LM, Fouladi M, Ahmed A, Krailo MD, Weigel B, DuBois SG, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar 1;62(3):440–4.
53. Moore C, Eslin D, Levy A, Roberson J, Giusti V, Sutphin R. Prognostic significance of early lymphocyte recovery in pediatric osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;55(6):1096–102.
54. Buddingh EP, Kuijjer ML, Duim RAJ, Bürger H, Agelopoulos K, Myklebost O, et al. Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2110–9.
55. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009 Jan;45(2):228–47.

56. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205–16.
57. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):207–14.
58. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989 Mar;10(1):1–10.
59. Green SJ, Dahlberg S. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Stat Med.* 1992 May;11(7):853–62.
60. Banerjee A, Tsiatis AA. Adaptive two-stage designs in phase II clinical trials. *Stat Med.* 2006 Oct 15;25(19):3382–95.
61. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer.* 2009 Nov 15;115(22):5339–48.
62. Zwaan CM, Kearns P, Caron H, Verschuur A, Riccardi R, Boos J, et al. The role of the “innovative therapies for children with cancer” (ITCC) European consortium. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun 1;36(4):328–34.
63. Vassal G, Georger B, Morland B. Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013 Mar 15;19(6):1315–25.
64. Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Deley MC, Hargrave D, Blanc P, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):e117–24.
65. Vassal G, Rousseau R, Blanc P, Moreno L, Bode G, Schwach S, et al. Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2015 Jan;51(2):218–24.
66. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Aug 24;
67. Kresse SH, Rydbeck H, Skårn M, Namløs HM, Barragan-Polania AH, Cleton-Jansen A-M, et al. Integrative analysis reveals relationships of genetic and epigenetic alterations in osteosarcoma. *PloS One.* 2012;7(11):e48262.
68. Sampson V, Gorlick R, Kamara D, Kolb EA. A review of targeted therapies evaluated by the pediatric preclinical testing program for osteosarcoma. *Pediatr Oncol.* 2013;3:132.

69. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3969–74.
70. Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jan;204(1):153–60.
71. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412–20.
72. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen O. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(4):543–9.
73. Latimer NR. Treatment switching in oncology trials and the acceptability of adjustment methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Apr 20;1–4.

ANNEXES

Tableau I : Caractéristiques des 10 essais de phase-I/II identifiés

Identifiant NCT/référence de publication	Intervention	Classe de ttt	Pathologies incluses	Âges	Classe d'âge	Centre	Localisation	Date de début d'inclusion	Statut	Critère de jugement principal	Délai (mois)	Critères de réponse	Rando misation
Chou AJ, Pediatric Blood Cancer, 2013 (48)	Cisplatine inhalé	Chimio	Ostéo	13+	AA	Multiples	USA	01/01/2005	Terminé	Meilleur RR	?	WHO	non
NCT00689195	Curcuma ou extrait d'ashwaganda	Autre	Ostéo	8-65	Toute	Un	Inde	01/05/2008	Inconnu	Meilleur RR	24	NR	non
NCT00788125	Dasatinib + Carboplatine/ Etoposide/Ifosfamide	Thérapie ciblée +chimio	Tumeurs solides	1-25	PJA	Multiples	USA	01/09/2008	En cours, inclusion fermée	OS	12	RECIST	non
NCT01154452	RO4929097 +/- vismodegib	Thérapie ciblée	Sarcomes	18+	Adulte	Un	USA	01/06/2010	Inclusion en cours	PFS	4	RECIST	OUI
NCT01174537	Virus de New-Castle	ImmunoT	Tumeurs solides	3-75	Toute	Un	Israël	01/09/2010	Non débuté	PFS	12	NR	non
NCT01294670	Vorinostat + Etoposide	Thérapie ciblée +chimio	Tumeurs solides	4-21	PJA	Multiples	USA/Canada	01/02/2011	Inclusion en cours	Meilleur RR	12	RECIST	non
NCT01590069	IL-2 inhalé	ImmunoT	Tumeurs solides	12+	AA	Un	USA	01/06/2012	Inclusion en cours	DCR	2	RECIST	non
NCT01962103	Nab-paclitaxel	Chimio	Tumeurs solides	0,5-21	PJA	Multiples	USA/Canada/ Europe	01/12/2013	Inclusion en cours	Meilleur RR	12	RECIST	non
NCT02173093	IL-2 + GM-CSF + lymphocytes armés anti-GD2	ImmunoT	Tumeurs solides	1-29	Pédia	Multiples	USA	01/07/2014	Non débuté	Meilleur RR	12	RECIST	non
NCT02432274	Lenvatinib +/- Cyclophosphamide/ Etoposide	Thérapie ciblée +chimio	Tumeurs solides	12-17	Ado	Multiples	Europe	12/12/2014	Inclusion en cours	PFS	4	RECIST	non

Tableau II : Caractéristiques des 22 essais de phase II et II/III identifiés évaluant de la chimiothérapie seulement

Identifiant NCT/ référence de publication	Intervention	Pathologies inclues	Âges	Classe d'âge	Centre	Localisation	Date de début d'inclusion	Statut	Critère de jugement principal	Délai (mois)	Critères de réponse	Randi- sation
NCT00509860	Irinotécan	Sarcomes	0+	Toute	Un	USA	01/04/2003	Terminé	DCR	1,5	RECIST	non
Minard-Colin V, European Journal of Cancer, 2012 (47)	Vinorelbine + Cyclophosphamide	Tumeurs solides	1-25	PJA	Multiples	France	01/10/2003	Terminé	RR	2	WHO	non
Kindler HL, Investigational New Drugs, 2009 (39)	L-alanosine	Tumeurs solides	13+	AA	Multiples	USA	01/03/2004	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	non
Beaty O, Pediatric Blood Cancer, 2010 (45)	Oxaliplatine	Tumeurs solides	0-21	PJA	Un	USA	01/10/2004	Terminé	Meilleur RR	12	RECIST	non
Robison NJ, Pediatric Blood Cancer, 2014 (36)	Thalidomide/ Célécoxib/Fenofibrate /Etoposide/ Cyclophosphamide	Tumeurs solides	0-21	PJA	Multiples	USA	01/01/2005	Terminé	DCR	6,2	non standard	non
Jacobs S, Clinical Cancer Research, 2010 (42)	Ixabépilone	Tumeurs solides	1-35	PJA	Un	USA	01/05/2006	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	non
Fox E, The Oncologist, 2012 (44)	Gemcitabine + Docétaxel	Sarcomes	4+	Toute	Multiples	USA	01/10/2006	Terminé	RR	1,5	RECIST	non
Georger B, European Journal of Cancer, 2011 (46)	Gemcitabine + Oxaliplatine	Tumeurs solides	0,5-21	PJA	Multiples	France	01/02/2007	Terminé	RR	2	WHO	non
NCT00544778	Doxorubicine HD/ ifosfamide/irinotécan	Sarcomes	18-65	Adulte	Un	USA	01/08/2007	Interrompu	Meilleur RR	24	RECIST	non
NCT00523419	Pémétréxed	Ostéo	18+	Adulte	Multiples	Europe	01/09/2007	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	non
Warwick AB, Pediatric Blood Cancer, 2013 (41)	Pémétréxed	Tumeurs solides	0,5-21	PJA	Un	USA	01/09/2007	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	non
NCT01380275	Docétaxel + Irinotécan	Sarcomes	5-49	Toute	Un	Corée	01/04/2008	Inclusion en cours	DCR	1,5	non standard	non
Lee EM, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2012 (43)	Gemcitabine + Docétaxel	Sarcomes	16+	AA	Multiples	Corée	01/09/2008	Terminé	RR	1,5	RECIST	non
NCT00802880	Dacarbazine	Sarcomes	18+	Adulte	Un	USA	01/03/2009	Inclusion en cours	Meilleur RR	NR	RECIST	non

NCT00978471	Thiothépa vs chimio conventionnelle	Ostéo	1-50	Toute	Multiples	France	01/07/2009	Inclusion en cours	OS	24	NR	OUI
UMIN#000003002/ ASCO 2014	Témazolomide/ Etoposide vs Vinorelbine/ Cyclophosphamide	Tumeurs solides	3-30	PJA	Multiples	Japon	01/04/2010	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	OUI
?/ASCO2013	Cyclophosphamide + Ifosfamide	Tumeurs solides	5-26	PJA	Un	Brésil	01/03/2011	En cours, inclusion fermée	RR	1,5	NR	non
NCT01716689	Cyclophosphamide oral	Sarcomes	21+	Adulte	Un	Singapour	01/08/2012	Inclusion en cours	DCR	3	RECIST	non
EUdraCT2012- 001010-42	Cyclophosphamide/ Etoposide vs Ifosfamide HD	Ostéo	2-50	Toute	Multiples	Italie	01/08/2012	Inclusion en cours	DCR	2	NR	OUI
NCT01650090	Cisplatine inhalé	Ostéo	13+	AA	Multiples	USA	01/08/2012	Inclusion encours	PFS	6-12	NR	non
NCT02099396	Lobaplatin/Docétaxel vs Lobaplatin/ Gemcitabine	Ostéo	8-40	Toute	Multiples	Chine	01/04/2014	Non débuté	PFS	24	RECIST	Oui
NCT02097238	Eribuline mésylate	Ostéo	16-49	AA	Un	USA	01/05/2014	Non débuté	DCR	4	RECIST	non

Tableau III : Caractéristiques des 28 essais de phase II identifiés évaluant des thérapies ciblées

Identifiant NCT/ référence de publication	Intervention	Pathologies inclues	Âges	Classe d'âge	Centre	Localisation	Date de début d'inclusion	Statut	Critère de jugement principal	Délai (mois)	Critères de réponse	Randomi- sation
Chawla SP, Journal of Clinical Oncology, 2012 (30)	Ridaforolimus	Sarcomes	15+	AA	Multiplés	USA	01/10/2004	Terminé	DCR	4	RECIST	non
Chawla SP, Molecular Therapy, 2009 (37)	Rexin-G	Ostéo	10+	Toute	Un	USA	01/08/2007	Terminé	Meilleur DCR	NR	RECIST/PET	non
Grignani G, Annals of Oncology, 2012 (35)	Sorafénib	Ostéo	14-75	AA	Multiplés	Italie	01/01/2008	Terminé	PFS	4	RECIST	non
NCT00767819	Évérolimus	Sarcomes	18+	Adulte	Multiplés	Allemagne/ Italie	01/03/2008	En cours, inclusion fermée	DCR	4	RECIST	non
Schuetze SM, European Journal of Cancer, 2012 (31)	Sirolimus + Cyclophosphamide	Sarcomes	16+	AA	Un	USA	01/09/2008	Terminé	PFS	6	WHO	non
NCT00752206	Saracatinib vs placebo	Ostéo	16-74	AA	Multiplés	USA	01/03/2009	En cours, inclusion fermée	PFS	60	NR	OUI
NCT01553539	Angiotensine 1-7	Sarcomes	18+	Adulte	Un	USA	01/10/2009	Terminé	Meilleur RR	12	RECIST	non
Schwartz GK, Lancet oncology, 2013 (31)	Temsirolimus + Cixutumumab	Sarcomes	16+	AA	Multiplés	USA	01/11/2009	Terminé	PFS	3	RECIST	non
Yoo C, Investigational New Drugs, 2013 (32)	Évérolimus	Sarcomes	17+	AA	Multiplés	Corée	01/07/2010	Terminé	PFS	4	RECIST	non
NCT01154816	Alisertib	Tumeurs solides	1-21	PJA	Multiplés	USA/Canada	01/02/2011	Terminé	Meilleur RR	60	NR	non
NCT01216826	Évérolimus	Ostéo	0-21	PJA	Un	Brésil	01/03/2011	Inclusion en cours	Meilleur DCR	24	RECIST	non
Gignani G, Lancet Oncology, 2014 (49)	Évérolimus + Sorafenib	Ostéo	18+	Adulte	Multiplés	Italie	01/06/2011	Terminé	PFS	6	RECIST	non
Wagner LM, Pediatric Blood Cancer, 2014 (51)	Cixutumumab + Temsirolimus	Sarcomes	1-30	PJA	Multiplés	USA	01/06/2012	En cours, inclusion fermée	Meilleur RR	2	RECIST	non
NCT02429973	Sirolimus + Gemcitabine	Ostéo	16+	AA	Multiplés	Espagne	01/07/2012	Inclusion en cours	PFS	4	RECIST	non

NCT01653028/ ASCO 2014	Alisertib	Sarcomes	18+	Adulte	Multipl	USA	01/08/2012	Suspendu	Meilleur RR	18	RECIST	non
NCT01833169	BKM120	Tumeurs solides	18+	Adulte	Multipl	USA	01/03/2013	En cours, inclusion fermée	DCR	4	RECIST	non
NCT01759303	Pazopanib	Ostéo	16+	AA	Multipl	USA	01/04/2013	Inclusion en cours	PFS	4	RECIST	non
NCT01831726	Dovitinib	Tumeurs solides	18+	Adulte	Multipl	USA	01/08/2013	En cours, inclusion fermée	DCR	4	RECIST	non
NCT02034981	Crizotinib	Tumeurs solides	1+	Toute	Multipl	France	01/08/2013	Inclusion en cours	RR	2	RECIST	non
NCT02048371	Régorafenib vs placebo	Sarcomes	18+	Adulte	Multipl	USA	01/03/2014	Inclusion en cours	PFS	36	RECIST	OUI
NCT02011126	Imételstat	Tumeurs solides	1-30	PJA	NR	USA	01/06/2014	Abandonné	RR	4,5	RECIST	non
NCT02304809	Vémurafenib	Tumeurs solides	18+	Adulte	Multipl	France	01/07/2014	Inclusion en cours	RR	2	RECIST	non
NCT02187783	Ribociclib	Tumeurs solides	18+	Adulte	Multipl	USA	01/08/2014	Inclusion en cours	DCR	4	RECIST	non
NCT01956669	Pazopanib	Tumeurs solides	1-18	Pédia	Multipl	USA/Canada	01/08/2014	Non débuté	Meilleur RR	24	RECIST	non
NCT02186821	Céritinib	Tumeurs solides	18+	Adulte	Multipl	USA	01/09/2014	Inclusion en cours	DCR	4	RECIST	non
NCT02389244	Régorafenib vs placebo	Sarcomes	18+	Adulte	Multipl	France	01/09/2014	Inclusion en cours	PFS	18	RECIST	OUI
NCT02307500	Régorafenib	Tumeurs solides	18+	Adulte	Un	Italie	01/12/2014	Inclusion en cours	PFS	2	RECIST	non
NCT02243605	Cabozantinib	Sarcomes	12+	AA	Multipl	France	01/12/2014	Inclusion en cours	RR	6	RECIST	non

Tableau IV : Caractéristiques des 10 essais de phase II évaluant de l'immunothérapie, de la radiothérapie ou un autre traitement

Identifiant NCT/référence de publication	Intervention	Classe de ttt	Pathologies incluses	Âges	Classe d'âge	Centre	Localisation	Date de début d'inclusion	Statut	Critère de jugement principal	Délai (mois)	Critères de réponse	Randomisé*
Loeb DM, Cancer, 2010 (38)	Samarium-153	RadioT	Ostéo	13-50	AA	Un	USA	01/10/2004	Terminé	CRR	NR	non standard	non
Huan T, American Journal of Clinical Oncology, 2013 (50)	Cétuximab	ImmunoT	Sarcomes	16+	AA	Un	USA	01/07/2005	Terminé	PFS	4	RECIST	non
NCT00503295/ ASCO 2009	Réovirus	ImmunoT	Sarcomes	18+	Adulte	Multiples	USA	01/07/2007	Terminé	Meilleur DCR	NR	RECIST	non
NCT00550654	Tomothérapie	RadioT	Tumeurs solides	18+	Adulte	Un	USA	01/10/2007	Interrompu	DCR	6	NR	non
Pappo AS, Cancer, 2014 (29)	R1507	ImmunoT	Sarcomes	2+	Toute	Multiples	USA	01/12/2007	Terminé	Meilleur RR	NR	WHO	non
NCT00617890	Robatumumab	ImmunoT	Sarcomes	4+	Toute	Multiples	Europe	01/02/2008	Interrompu	Meilleur RR	12	RECIST/WHO	OUI
Weigel B, Pediatric Blood Cancer, 2014 (32)	Cixutumumab	ImmunoT	Tumeurs solides	1-31	PJA	Multiples	USA/Canada/Australie	01/01/2009	Terminé	Meilleur RR	6	RECIST	non
Takahashi R, Cancer Science, 2013 (50)	Vaccination peptidique +/- chimio/radioT	Immuno T+/- chimio/radioT	Sarcomes	20-80	Adulte	Un	Japon	01/08/2009	Terminé	Meilleur RR	NR	RECIST	non
NCT01886105	Samarium-153	RadioT	Ostéo	13-65	AA	Un	USA	01/06/2013	Inclusion en cours	PFS	6	non standard	non
NCT01986829	Cryoablation ou radiofréquence ou ablation par micro-ondes	Autre	Sarcomes	18+	Adulte	Un	USA	01/02/2014	Non débuté	PFS	3	NR	non

Abréviations utilisées tableaux I à IV : chimio = chimiothérapie, immunoT = immunothérapie, radioT = radiothérapie, vs = versus, ostéo = ostéosarcome, âge + = pas d'âge maximal d'inclusion, PJA = population pédiatrique et jeunes adultes, AA = adolescents et adultes, pédia = population pédiatrique ; USA = United States of America (États-Unis), RR = response rate (taux de réponse), DCR = disease clinical response (taux de réponse clinique), OS = overall survival (survie globale), PFS = progression free survival (survie sans progression), WHO = World Health Organisation (Organisation Mondiale de la Santé), RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; HD = haute dose ; NR = non renseigné

Tableau V : Caractéristiques des 16 essais avec résultats publiés et spécifiques des ostéosarcomes ou avec au moins une strate dédiée aux ostéosarcomes

Publication	Intervention	Phase de l'essai		Essai spé ou strate dédiée	Critère de jugement principal	Plan stat	H0	H1	Nombre d'inclusion		Nb. de patients évaluables pour :					PFS à 4 mois		PFS à 6 mois		PFS médiane		OS médiane			
		Estimé	Effectif						Réponse	PFS	OS	RC	RP	MD	% RR	% CDR	%	95% CI	%	95% CI	mois	95% CI	mois	95% CI	
Kindler HL, Investigational New Drugs, February 2009	L-alanosine	II	Strate	Best RR	Simon à 2 étapes	NR	20	10	7	6	-	-	0	0	2	0	33,3	-	-	-	-	2	1,4-2	9,6	4,5-N/A
Minard-Colin V, European Journal of Cancer, October 2012	Vinorelbine + Cyclophosphamide	II	Strate	RR	Simon à 2 étapes		10 30	35	10	10	-	-	0	0	1	0	10,0	-	-	-	-	-	-	-	
Warwick AB, Pediatric Blood Cancer, February 2013	Pémétréxed	II	Strate	Best RR	2 étapes		5 30	20	10	10	-	-	0	0	1	0	10,0	-	-	-	-	-	-	-	
Loeb DM, Cancer, December 2010	Samarium-153	II	Spé	CRR	Simon à 2 étapes		25 50	27	11	9	9	-	0	0	6	0	66,7	40 (fig.)	20 (fig.)	2,6	NR	-	-	-	
Jacobs S, Clinical Cancer Research, January 2010	Ixabépilone	II	Strate	Best RR	2 étapes		5 30	20	11	10	-	-	0	0	1	0	10,0	-	-	-	-	-	-	-	
Weigel B, Pediatric Blood Cancer, March 2014	Cixutumumab	II	Strate	Best RR	2 étapes		5 25	20	11	11	-	-	0	0	1	0	9,1	-	-	-	-	-	-	-	
Wagner LM, Pediatric Blood Cancer, November 2014	Cixutumumab + Temsirolimus	II	Strate	Best RR	2 étapes		10 35	19	11	10	-	-	0	0	0	0	0,0	-	-	-	-	-	-	-	
Georger B, European Journal of Cancer, January 2011	Gemcitabine + Oxaliplatine	II	Strate	RR	Simon à 2 étapes		15 35	29	12	12	-	-	0	1	4	8,3	41,7	-	-	-	-	-	-	-	
Beaty O, Pediatric Blood Cancer, September 2010	Oxaliplatine	II	Strate	Best RR	2 étapes		5 25	20	13	10	-	-	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	

Fox E, The Oncologist, 2012	Gemcitabine + Docétaxel	II	Strate	RR	Bayésien multi-étapes	N/A	N/A	14	14	14	-	-	0	1	3	7,1	28,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Chou AJ, Pediatric Blood Cancer, April 2013	Cisplatine inhalé	I/II	Spé	Best RR	NR	NR	NR	21	19	19	NR	NR	3	1	7	21,1	57,9	15	(fig.)	15	(fig.)	1,64	0,4-2,9	-	-
Chawla SP, Molecular Therapy, September 2009	Rexin-G	II	Spé	Best DCR	1 étape	5	25	22	22	17	17	22	0	0	10	0,0	58,8	50	(fig.)	22	(fig.)	3	-	6	-
Duffaud F, European Journal of Cancer, March 2012	Pémétréxed	II	Spé	Best RR	1 étape	5	20	32	32	32	28	26	0	1	5	3,1	18,8	10	(fig.)	6,9	0-16,1	1,4	1,4-1,7	5,5	2,3-10,5
Grignani G, Annals of Oncology, February 2012	Sorafénib	II	Spé	PFS	Simon à 2 étapes	10	30	35	35	35	35	35	0	3	14	8,6	48,6	46	28-63	25	(fig.)	4	3-5	7	7-8
Pappo AS, Cancer, May 2014	R1507	II	Strate	Best RR	Green et Dhalberg à 2 étapes	10	30	35	38	38	-	-	0	2	10	5,3	31,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Gignani G, Lancet Oncology, January 2015	Evérolimus + Sorafénib	II	Spé	PFS	Simon à 2 étapes	25	50	37	38	38	38	38	0	2	22	5,3	63,2	55	(fig.)	45	28-61	2	1-3	10	6-14

Abréviations : Spé = essai spécifique des ostéosarcomes, stat = statistique, H0 = hypothèse statistique nulle, H1 = hypothèse statistique alternative, Nb = nombre, PFS = Progression Free Survival (survie sans progression), OS = Overall Survival (survie globale), RC = réponse complète, RP = réponse partielle, MS = maladie stable, RR = response rate (taux de réponse) = RC+RP, DCR = disease clinical response (taux de réponse clinique) = RC+RP+MS, 95 % CI = intervalle de confiance à 95 %, N/A = non applicable, NR = donnée non renseignée, fig. = donnée déduite de la figure présentée dans l'article publié

Récidives d'ostéosarcome et essais cliniques de phase II : quelles conclusions tirer de l'expérience passée ?

Introduction : Un design optimal pour évaluer les nouvelles thérapeutiques des récurrences d'ostéosarcome reste à définir. **Objectifs :** Étudier la cohérence entre les différents essais de phase II évaluant les nouveaux traitements des récurrences d'ostéosarcome. **Matériels et méthodes :** Revue systématique des essais cliniques rapportés sur les registres clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, et de l'Institut National du Cancer, sur PubMed, et le site de l'ASCO entre 2003 et 2014. Les mots clés suivants ont été utilisés : (osteosarcoma OR bone sarcoma) AND (phase II). **Résultats :** 70 études ont été identifiées : 59 phase II, 10 phase I/II et 1 phase II/III, évaluant principalement des thérapies ciblées (n = 32) ou des chimiothérapies (n = 24). 24 étaient publiés sous forme d'article, et 5 de résumé. 17 essais étaient spécifiques des ostéosarcomes, et 17 autres avaient une strate dédiée. Les études pouvaient inclure des enfants seulement (n = 2), enfants et adultes (n=29), adolescents et adultes (n = 18) ou des adultes seulement (n = 21). Quarante-quatre essais étaient multicentriques, dont 9 internationaux. Seulement 9 essais étaient randomisés. Le critère de jugement principal était la réponse tumorale pour 59 essais, selon le critère RECIST (n = 50). Dix-neuf essais avaient pour critère de jugement la survie sans progression et deux la survie globale. Dans les études simple bras évaluant le taux de réponse, l'hypothèse statistique H0 testée (si disponible, n = 12) variait de 5 à 25 %. **Conclusion :** L'hétérogénéité de ces essais est en faveur du développement d'études randomisées incluant enfants et adultes avec, comme critère de jugement principal, la survie sans progression.

Mots-clés : Essai clinique de phase II, ostéosarcome, méthodologie, nouveaux médicaments

Phase-II trials in osteosarcoma recurrences: critical review of past experience

Background: Optimal phase-II design to evaluate new therapies in osteosarcoma is not defined yet. **Objectives:** To study the consistency between phase-II clinical trials evaluating new anticancer treatments in osteosarcoma relapse in terms of eligibility criteria, response assessment, endpoints, statistical design and reported results. **Methods:** Systematic review of clinical trials registered on clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, and French National Cancer Institute registries, or referenced in PubMed or ASCO website between 2003 and 2014. Relevant trials were identified using the following criteria: (osteosarcoma OR bone sarcoma) AND (phase-II). **Results:** 70 trials were identified, described as phase-II (n=59), I/II (n=10) and II/III (n=1), evaluating mostly targeted therapy (n=32) or chemotherapy alone (n=24). Results were fully published for 24 trials and 5 had an abstract. Seventeen trials included osteosarcoma only and 17 had a specific osteosarcoma strata. Inclusion ages were either children only (n=2), children to adults (n=29), adolescents to adults (n=18) and adults only (n=21). Overall, 44 trials were run in a multicentre setting, including 9 international trials. Only 9 trials were randomised, including 2 with a cross-over at progression. Primary endpoint was tumour response in 59 trials mainly evaluated with RECIST criteria (n=50). Main endpoint was progression-free survival in 19 trials and overall survival in 2. In single-arm trials evaluating response rate, the null hypothesis that was tested (when available, n=12) varied from 5% to 25%. **Conclusion:** This absence of stable historical data pleads in favour of trans-age randomised phase-II trials.

Keywords: osteosarcoma, phase II trial, research design, new drugs

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École-de-Médecine
75270 Paris Cedex 06**