



HAL
open science

Revue systématique des essais thérapeutiques de phase-I/II chez les patients porteurs d'un sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute : état des connaissances actuelles et pistes pour optimiser les futures recherches

Arthur Félix

► **To cite this version:**

Arthur Félix. Revue systématique des essais thérapeutiques de phase-I/II chez les patients porteurs d'un sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute : état des connaissances actuelles et pistes pour optimiser les futures recherches. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02996451

HAL Id: dumas-02996451

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02996451>

Submitted on 9 Nov 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

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.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 49

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Revue systématique des essais thérapeutiques de phase-I/II chez les patients porteurs d'un sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute : état des connaissances actuelles et pistes pour optimiser les futures recherches

Présentée et soutenue publiquement
le 17 Avril 2019

Par

Arthur FELIX

Né le 17 Novembre 1989 à Issy-les-Moulineaux (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Nathalie Gaspar, PH

Jury :

M. Le Professeur Gilles Vassal, PU-PH Président

Mme Le Professeur Judith Landman-Parker, PU-PH

Mme Le Docteur Marie-Cécile Le Deley, MCU-PH



« Le crayon de Dieu lui-même n'est pas sans gomme »

Aimé Césaire

Remerciements

Au Professeur Gilles VASSAL,

Qui a accepté de présider ce jury. Merci d'être à l'écoute des nouveaux aspirants à l'oncologie pédiatrique, je garderai un très bon souvenir de mon DIUOP, où j'ai beaucoup appris.

Au Professeur Judith LANDMAN-PARKER,

Qui a accepté d'être membre du jury. Merci de m'avoir encadré dans la bonne humeur à Trousseau et appris les bases de l'hématologie pédiatrique.

Au Docteur Marie-Cécile LE DELEY,

Qui a accepté d'être membre du jury. Merci pour toutes les données apportées à ce travail, pour votre aide dans l'analyse statistique de cette étude.

Au Docteur Nathalie GASPAR,

Qui a dirigé cette thèse et est membre du jury. Merci pour ta grande disponibilité, pour tes conseils, et tes encouragements. J'ai beaucoup de chance d'avoir fait ce travail avec toi et me réjouis de travailler avec toi à Gustave Roussy.

Au Docteur Dominique VALTEAU-COUANET,

Qui m'a fait confiance dès le début de mon internat et a guidé mon parcours afin d'acquérir les compétences en oncologie pédiatrique. Je me réjouis de travailler au sein de votre équipe et du département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent de Gustave Roussy prochainement.

Au Professeur Guy LEVERGER,

Pour son encadrement durant mon mémoire de DIUOP et de DES de Pédiatrie et ses conseils avisés.

Au Docteur Yves HATCHUEL,

Qui a accepté que je travaille durant six mois dans son équipe de pédiatrie en Martinique, ce qui a considérablement enrichi mon internat et mes perspectives d'avenir.

Au Professeur Narcisse ELENGA,

Qui m'a ouvert des portes afin de travailler sur le virus ZIKA et de découvrir la Guyane.

A tous les médecins que j'ai croisés durant l'internat et qui m'ont tant appris.

A mes parents,

Qui m'ont toujours soutenu et accompagné sur l'ensemble de mes projets et de mes choix, de manière positive et bienveillante.

A mon frère Théau,

Qui a été un véritable exemple de force et de combativité et permis de relativiser les soucis insignifiants du quotidien.

A Anaïs,

Qui est toujours aussi formidable au quotidien, indispensable à mes côtés depuis le début de ma formation et pour de nombreuses années encore.

A ma famille,

Mes grands-parents, ma tante, mes cousins qui m'ont poussé tout au long des études.

A Clément, Hugo, Marc et Sylvain,

Avec qui j'ai traversé toutes les étapes de la vie de l'enfance jusqu'à ce jour, mes meilleurs amis depuis toujours, formant un groupe indissociable.

A Pascale et Michel,

Qui ont toujours été adorables et gentils avec moi.

A Manon, Marion, Paul,

La team des collègues du CHIC, devenus des amis proches, nous ne nous sommes plus quittés depuis.

A Aurélien, Emir, Swann, Laura,

Avec qui nous avons tant partagé durant l'externat

A mes anciens Co-internes,

Que j'ai croisé durant mon internat dont la liste est longue, Eric, Caro, Inès, Sophie, Isabelle, Guillaume, Elsa, Laure, Marie-Caroline, Claire, Johny, Pierre, Elodie et la meilleure team de réanimation Marion, Claire, Boris, Adrien, Helene, Aurélie, Jeanne.

Table des Matières

Remerciements	1
INTRODUCTION	5
SARCOMES D'EWING AU DIAGNOSTIC	6
SARCOMES D'EWING A LA RECHUTE	8
LES ESSAIS THERAPEUTIQUES PRECOCS	10
OBJECTIFS DU TRAVAIL	13
MATERIEL ET METHODES	14
STRATEGIE DE RECHERCHE ET CRITERES DE SELECTION DES ESSAIS	14
EXTRACTION DE DONNEES	15
STATISTIQUES	17
RESULTATS.....	19
ESSAIS ELIGIBLES ET STATUT AU MOMENT DE LA RECHERCHE	19
DISTRIBUTION TEMPORO-SPATIALE DES ESSAIS	21
CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTS	22
TYPE D'INTERVENTION ET DIFFERENTES CLASSES PHARMACOLOGIQUES	26
DESIGN DES ESSAIS	30
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX	31
TAILLE DE L'ECHANTILLON	34
DESCRIPTION DES RESULTATS DES 60 ESSAIS DE PHASE-I/II ET PHASE-II PUBLIES.	35
DISCUSSION	44
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54
ANNEXES	62

Figures

- Figure 1 : Principes du traitement de première ligne d'un patient souffrant d'un sarcome d'Ewing en France.....8
- Figure 2 : Diagramme de flux de la sélection des essais de phase-I/II incluant des patients souffrant de sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires conformément à la méthodologie PRISMA.....20
- Figure 3 : Distribution spatio-temporelle des 146 essais de phase-I/II incluant des sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires..... 22
- Figure 4 : Âge d'inclusion des 146 essais de phase-I/II incluant des patients EW entre 2005 et 2018.....25
- Figure 5 : Interventions thérapeutiques testées dans les 146 essais de phase-I/II incluant des sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires..... 28-29
- Figure 6 : Design des essais de phase-I/II avec plusieurs bras randomisés incluant des sarcomes d'Ewing entre 2005 et 2018 (7 essais)..... 31
- Figure 7 : Critères de jugements principaux d'efficacité des essais de phase-II incluant des patients avec un sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire entre 2005 et 2018 .. 33
- Figure 8 : Patients souffrant de EW en rechute ou réfractaire inclus dans les essais de phase-I/II d'efficacité entre 2005 et 2018..... 34
- Figure 9 : Inclusions de patients atteints de sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires dans les essais de phase-I/II publiés au cours de la période 2005-2018 et classés par année de début des inclusions..... 37
- Figure 10: Propositions pour de futurs essais de phase-I/II chez les patients souffrant de sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire..... 52

INTRODUCTION

Le sarcome d'Ewing (EW) est une tumeur osseuse primitive maligne de l'enfant et l'adolescent (âge médian au diagnostic rapporté est de 14-15 ans), plus rarement diagnostiquée chez l'adulte (patients de plus de 20 ans représentant moins de 20%), mais présente à tous les âges de la vie (1–3). Il représente 5-10% des tumeurs malignes chez l'enfant (1) et est la deuxième tumeur osseuse primitive maligne chez les adolescents et les jeunes adultes après l'ostéosarcome, avec une incidence entre 1 et 3 par million de personnes par an (soit environ 50 à 80 nouveaux cas par an en France) (1). Il s'agit donc de tumeurs rares qui doivent être traitées dans des structures spécialisées dans la prise en charge des sarcomes et en oncologie pédiatrique pour les plus jeunes, et ce dès la suspicion diagnostique.

La première description de cette tumeur osseuse primitive a été attribuée au pathologiste Américain M. Ewing en 1921(4). Le sarcome d'Ewing est depuis défini comme un sarcome à petites cellules rondes avec une translocation spécifique t(11-22) (2), aboutissant à une protéine de fusion avec une fonction de facteur de transcription anormal EWS-Fli1 (85 à 95 %), responsable du phénotype tumoral. D'autres translocations ont depuis été mises en évidence, et le diagnostic de sarcome d'Ewing ne peut actuellement se faire sans confirmation moléculaire (FISH, RT-PCR ou RNAseq). L'étiologie n'en est pas connue, même si plusieurs travaux suggèrent une susceptibilité génétique à ce cancer avec une prédominance dans la population caucasienne et une rareté dans les populations africaine ou asiatique (5), ainsi que l'existence d'EW secondaire à des hémopathies. Les garçons sont plus souvent atteints que les filles, avec un sex-ratio d'environ 1,5.

Sarcome d'Ewing au diagnostic

La présentation clinique (douleur, signes de compression des structures adjacentes) est très variable et dépendante de la localisation tumorale primitive et des atteintes métastatiques. La tumeur primitive est principalement osseuse mais peut aussi exclusivement toucher les tissus mous (15% des cas) (3). Les EW osseux sont principalement axiaux, atteignant plus rarement les os longs, et dans ce cas avec une atteinte lytique et agressive plutôt au niveau de la diaphyse. Le délai diagnostique est en médiane de 8 semaines, plus long chez les adolescents que chez les enfants de moins de 12 ans (6).

Le sarcome d'Ewing est une maladie radiosensible (connu depuis 1921) (4) et chimiosensible (connu depuis les années 70 ; anthracycline, alkylants, vinca alcaloïdes, Actinomycine-D). Des protocoles collaboratifs multicentriques internationaux de première ligne et une collaboration entre chirurgiens pédiatriques, radiothérapeutes, oncologues pédiatriques et médicaux, ont permis d'améliorer le pronostic de ces tumeurs. Cependant, les avancées actuelles sont plus limitées (3), et aucun nouveau médicament n'a été introduit depuis plusieurs décennies. Le traitement actuel est un traitement lourd pourvoyeur de séquelles potentielles. Ce traitement repose sur l'association d'une polychimiothérapie (néoadjuvante et adjuvante) encadrant un traitement local, le plus souvent conservateur, par chirurgie et/ou radiothérapie (Fig.1).

Le bilan d'extension au diagnostic est primordial. Son objectif est d'évaluer l'extension locale (IRM du segment de membre atteint) afin de définir le traitement local le plus approprié surtout dans cette population de patients en phase de croissance staturale. Ce traitement doit être à la fois optimal en terme carcinologique et sur le plan de l'anticipation et de la prévention des conséquences à long terme (reconstruction post-chirurgie, risques de la radiothérapie). Ces données sont à prendre en compte dès le diagnostic. Les tumeurs inopérables du fait des séquelles fonctionnelles importantes prévisibles ou pour des raisons carcinologiques (tumeur du bassin) sont des indications de radiothérapie exclusive, avec un control local moindre. Le bilan d'extension au diagnostic permet aussi de déterminer un des facteurs pronostiques majeurs qui est la présence de métastases touchant 25% des patients (TDM thoracique, PETscan et bilan médullaire, biopsie en cas de lésions douteuses). La survie des patients ayant un sarcome d'Ewing localisé a augmenté avec l'avènement des chimiothérapies modernes et des nouvelles techniques chirurgicales. Cependant, malgré la stratégie thérapeutique actuelle, les patients avec des maladies multi-métastatiques ont une

survie inférieure à 20%, ceux avec des métastases pulmonaires autour de 50%, alors que la probabilité de survie sans rechute à 5 ans est actuellement de 70 % dans les formes localisées (1,3,7). La chimiothérapie permet de diminuer le volume de la tumeur primitive, ce qui rend le traitement local plus facile et plus efficace, et permet de diminuer le développement ou de traiter les métastases à distance. L'introduction de la chimiothérapie a permis de mettre en évidence un autre facteur pronostique majeur chez les patients avec une maladie localisée. Il s'agit de la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante (mauvaise réponse : $\geq 10\%$ de cellules viables) (3), qui est un facteur pronostique plus important que le volume tumoral initial ($>200\text{ml}$).

Le protocole EuroEwing99 a permis de répondre à plusieurs questions ces dernières années :

- La faisabilité et le profil de toxicité aiguë d'une induction renforcée de type VIDE (Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine, et Etoposide) (3,7);
- La non-infériorité de la chimiothérapie de consolidation par VAC (Vincristine, Actinomycine-D, Cyclophosphamide) par rapport au VAI (Vincristine, Actinomycine-D, Ifosfamide) (8) ;
- L'intérêt de la chimiothérapie à haute-dose de type Busulfan-Melphalan avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues dans les EW localisés ayant une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante (9), en dehors des patients avec un EW métastatique uniquement pleuro-pulmonaire (versus la chimiothérapie conventionnelle + radiothérapie bi-pulmonaire (9))
- L'intérêt de la radiothérapie post-opératoire pour le contrôle local et métastatique des patients avec une maladie localisée et une bonne réponse histologique (10).

L'exploitation de cette base de données Européenne devrait permettre aussi d'avancer sur d'autres questions dans cette pathologie. En parallèle, les résultats des protocoles américains basés sur le VDC/IE (Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide / Ifosfamide, Etoposide) soulignent aussi l'importance de la dose intensité dans cette pathologie (11).

Le protocole de traitement de première ligne Européen actuel évalue de manière randomisée (essai de phase-III) le schéma de chimiothérapie optimale VIDE versus VDC/IE ; et l'adjonction de l'acide zoledronique à la chimiothérapie post-opératoire. Il est appelé Euro-Ewing 2012 pour European Ewing tumour Working Initiative of National Groups et est ouvert aux enfants et aux adultes.

Actuellement, la principale cause de décès chez ces patients reste la survenue de rechutes qui sont principalement métastatiques. Et pour les patients guéris, se pose le problème des séquelles à long terme (toxicité cardiaque des anthracyclines, stérilité post-alkylant, complications post-busulfan, risque de second cancer post-chimiothérapie et radiothérapie, séquelles orthopédiques post-chirurgicales et radiothérapie) (12–14). Ceci souligne la nécessité de nouveaux médicaments dans cette pathologie afin de diminuer le risque de rechutes, améliorer la survie et limiter les séquelles.

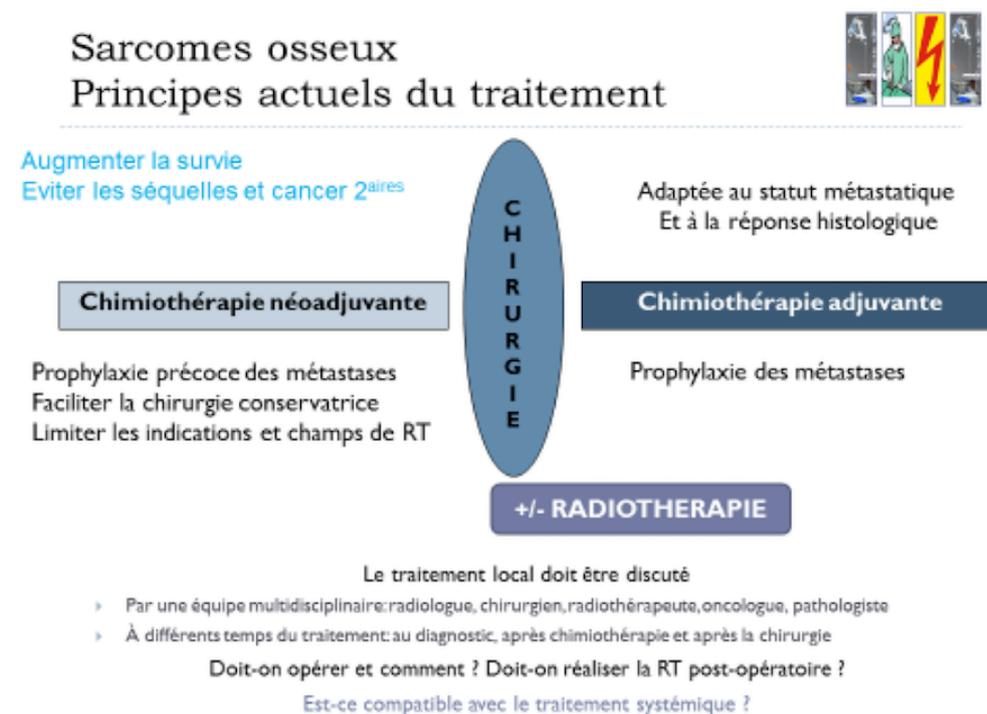


Figure 1 : Principes du traitement de première ligne d’un patient souffrant d’un sarcome d’Ewing en France. RT : radiothérapie

Sarcome d’Ewing en rechute

Malgré les progrès dans la prise en charge des patients atteints d’EW, 30 à 40% des tumeurs rechutent, et 15% des patients présentant une maladie à haut risque sont réfractaires au traitement initial. Les rechutes sont plus fréquentes dans les groupes de haut risque au diagnostic et donc chez des patients déjà très lourdement traités. Environ 50% de ces rechutes sont métastatiques, 30% sont combinées, et 20% sont locales, et 80 à 90% de ces rechutes surviennent dans les deux ans après le diagnostic initial.

Les facteurs de risques de survenue de ces rechutes d'Ewing sont la présence de métastases au diagnostic et en particulier de métastases extra-pulmonaires ; pour les maladies localisées au diagnostic, le volume tumoral initial important (>200ml), un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) au diagnostic (15), et chez les patients opérés après chimiothérapie néo adjuvante, la réponse histologique est le facteur pronostique indépendant le plus important (16). Le sexe ne semble pas être un facteur de risque.

La survie des patients après une rechute d'EW est très faible (<20% à 3 ans) (15), même pour des rechutes localisées d'une maladie localisée au diagnostic avec une bonne réponse histologique à la chimiothérapie néo adjuvante (environ 30% à 3 ans) (10). Toute rechute locale augmente aussi le risque de rechute métastatique synchrone ou métachrone. Plusieurs facteurs pronostiques cliniques et d'imagerie ont été décrits après une rechute d'EW. Les rechutes combinées et extra-pulmonaires sont les plus graves, surtout si elles surviennent chez un malade métastatique au diagnostic (3,7). Plus la rechute est précoce, plus le pronostic est péjoratif, avec une survie globale à 5 ans proche de zéro pour les patients avec un intervalle diagnostic/rechute inférieur à 18 mois (17). Néanmoins, les rechutes tardives, y compris au-delà de 10 ans, ne sont pas exceptionnelles dans le sarcome d'Ewing, justifiant une surveillance prolongée. Le pronostic et l'utilisation de la MRD « maladie résiduelle minimale » ne fait pas partie de la prise en charge standard actuelle (3).

A ce jour, bien qu'une chimiothérapie de deuxième intention soit souvent utilisée, il n'existe pas de stratégie thérapeutique consensuelle pour les rechutes d'EW ou pour les EW réfractaires à la première ligne de traitement. Plusieurs combinaisons de chimiothérapie conventionnelle (Topotecan/Cyclophosphamide, Temozolomide/Irinotecan, Gemcitabine/Docetaxel ou l'Ifosfamide à haute dose), ont été utilisées dans des études rétrospectives ou incluant un faible nombre de patients avec des réponses observées sans impact notable sur la survie (3). La question reste ouverte sur l'utilité d'une chimiothérapie à haute dose pour les patients qui ne l'ont pas reçue en 1^{ère} ligne de traitement, avec peut-être un intérêt dans les rechutes tardives en rémission complète par chimiothérapie conventionnelle de 2^{ème} ligne sur plusieurs études rétrospectives sans randomisation (3).

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc absolument indispensables pour ces patients avec des maladies en rechute ou réfractaires, qui ont fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques de phase-I/II ces dernières années avec l'essor des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Malgré l'émergence de ces nouvelles molécules (3,7) et un rationnel

biologique (5), aucune d'entre elles n'est actuellement utilisée en routine en première ou seconde ligne de traitement.

Essais thérapeutiques précoces

Généralement après une phase préclinique, les nouveaux traitements (molécule seule ou combinaison de molécules) sont évalués au cours d'essais thérapeutiques précoces de phase-I et -II coordonnés par des centres spécialisés dans la recherche anticancéreuse (3), avant leur développement en phase-III.

Les essais de phase-I ont pour objectif de déterminer les profils de toxicité d'un nouvel agent ou d'une nouvelle combinaison d'agents, de décrire son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique et d'établir dose et schéma d'administration optimaux pour les études de phase-II en découlant. Ils sont conduits le plus souvent dans plusieurs types tumoraux avec des maladies en rechute sans traitement standard connu.

Les essais de phase-II ont pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un nouvel agent ou d'une nouvelle combinaison d'agents, dans une pathologie ou un groupe de pathologies données, en rechute ou au diagnostic. Le critère d'efficacité le plus utilisé est généralement le taux de réponse au traitement, observable à court terme, comme l'ORR (Objective Response Rate) qui consiste à rechercher chez les patients une réponse tumorale totale (CR) ou partielle (PR). Ces essais sont le plus souvent mono-bras, mais des essais à plusieurs bras randomisés ou non sont également possibles. Dans les essais mono-bras, l'efficacité observée est comparée à un taux historique de réponse. Ils ont l'avantage d'être simples à concevoir et de diminuer le nombre de patients à inclure, mais ces essais sont exposés aux biais de sélection, de suivi et d'évaluation. Les essais de phase-II multi-bras, comparatifs, randomisés se distinguent des essais de phases-III surtout par le faible nombre de patients inclus. Il n'existe pas de consensus ni de recommandations spécifiques pour la conception et la publication des essais cliniques de phase-II en oncologie.

Les essais de phase-III comparent l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport au traitement de référence. L'objectif peut alors être de trois ordres : montrer la supériorité, l'équivalence ou la non-infériorité. Ces essais sont de plus longues durées et sont menés à la dose recommandée sur une population généralement identifiée en phase-II comme étant la plus à même de tirer bénéfice du traitement (stade et type tumoral, expression de la cible, lignes de traitements antérieures, marqueurs biologiques pronostiques ou de sensibilité...). Ils

sont généralement multicentriques et randomisés. Le critère d'évaluation de l'efficacité le plus utilisé lors d'une phase-III est la survie sans progression ou la survie globale. C'est à l'issue de ces essais de phases-III qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pourra généralement être accordée par les autorités compétentes.

En oncologie, du fait d'une efficacité insuffisante ou d'un profil de sécurité défavorable, un médicament entrant dans un processus de phase-I n'a que 5% de chances d'obtenir l'AMM. Les échecs ont souvent lieu en phase-III, en rapport avec un ratio bénéfice/risque défavorable ou à un bénéfice trop faible par rapport aux traitements existants. Mais d'un point de vue éthique, il est aussi primordial que les essais notamment précoces de phase-I et -II soient planifiés de façon à minimiser le nombre de patients traités à des doses inefficaces.

Actuellement, en raison de l'optimisation de la durée des projets, ces phases cliniques se chevauchent de plus en plus. La phase préclinique peut se poursuivre tout le long du développement clinique (recherche translationnelle) afin de continuer à obtenir des données pouvant servir pour la prise en charge du patient. Toutes ces phases de développement sont nécessaires à l'obtention de l'AMM. Cependant lors de résultats extrêmement positifs dans les phases précoces, des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) peuvent être obtenues (comme le céritinib utilisé dans le traitement des cancers bronchiques inopérables ou métastatiques avec un réarrangement du gène ALK).

Le développement en oncologie pédiatrique est souvent retardé par rapport à celui de l'adulte, malgré la réglementation Européenne mise en place pour l'inciter, avec l'obligation de mise en place de plans d'investigations pédiatriques (PIP) (18). Ce retard existe aussi dans des pathologies présentes à la fois dans la population adulte et pédiatrique (19), comme cela est le cas dans les sarcomes d'Ewing. Plusieurs difficultés s'ajoutent dans le développement de nouveaux médicaments dans les sarcomes d'Ewing. La faible incidence de la pathologie rend cette pathologie moins attractive pour les industriels et requière souvent une collaboration supranationale. Son épidémiologie mixte enfant/adulte nécessite une bonne coopération entre oncologues pédiatriques et oncologues médicaux. L'absence de consensus sur le design optimal pour réaliser un essai d'efficacité de phase-II dans cette pathologie et l'absence de données historiques fiables et l'absence de rapports standardisés de ces études rendent l'interprétation des résultats des études mono-bras difficiles. Néanmoins, depuis 2004, le Comité international des rédacteurs de revues médicales (ICMJE) a requis, préalablement à

toute publication, l'enregistrement de l'essai clinique sur un registre public des essais (20). Les essais doivent être enregistrés au plus tard au début du recrutement des patients. Cela s'applique à tous les essais cliniques commençant après juillet 2005, et nous permet d'espérer une revue plus exhaustive de ces essais de phase-II à partir de cette date.

Objectifs du travail

Notre étude est une revue de la littérature scientifique des essais cliniques thérapeutiques d'efficacité de phase-I/II recrutant des patients atteints de EW en rechute ou réfractaires entre 2005 et 2018, conforme à la méthodologie PRISMA (21,22). L'analyse de ces différentes études, de leurs critères d'inclusions, de réponse et de jugement principal, leurs schémas expérimentaux, leurs plans statistiques et leurs résultats en terme de réponse et de survie pourrait nous permettre d'exposer les problèmes rencontrés, avec comme objectif principal de dégager des pistes méthodologiques d'amélioration des futurs essais de phase-I/II d'efficacité dans les EW en rechute ou réfractaires.

MATERIEL ET METHODES

Stratégie de recherche et critères de sélection des essais

Afin d'analyser les essais récents évaluant de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses dans le cadre de rechutes de EW ou d'EW réfractaires, nous avons effectué une recherche systématique d'essais d'efficacité thérapeutique de phase-I/II dans des EW en rechute ou réfractaires ouverts au recrutement pour la période du 01/01/2005 au 31/08/2018. Nous avons identifié les études d'intérêt en réalisant une recherche systématique sur plusieurs registres d'essais cliniques :

- Le registre international des essais cliniques (ICTRP) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Who.int/trialsearch);
- Le registre Américain de l'United States Library of Medicine (NCT; ClinicalTrials.gov);
- La base de données Européenne des essais cliniques (clinicaltrialsregister.eu) ;
- Le registre de l'Institut National du Cancer Français (INCa) (e-cancer.fr) ;
- Le registre Japonais des essais cliniques UMIN (umin.ac.jp).

Historiquement, 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 utilisé au monde devant celui de l'OMS.

La stratégie de recherche initiale était la suivante : (Ewing sarcoma OR bone sarcoma) AND (Phase 2 OR Phase II) sur les registres d'essais cliniques suivants : la plateforme ICTRP de l'OMS (who.int/trialsearch), NCT (ClinicalTrials.gov), clinicaltrialsregister.eu, le registre de l'INCa (e-cancer.fr); et le registre japonais UMIN (umin.ac.jp). La recherche a été élargie avec les critères suivants (Ewing sarcoma OR bone sarcoma OR sarcoma) AND (Phase 2 OR Phase II OR Phase 1 OR Phase I) sur ClinicalTrials.gov et who.int/trialsearch. Dans le cas où les essais étaient uniquement rencontrés sur des bases de données autres que NCT et l'OMS (n = 11), nous avons effectué une recherche manuelle sur NCT et le site de l'OMS en utilisant les mots clés de la description de l'essai afin d'éviter les doublons. Nous avons exclu les études ayant des critères d'évaluation autre que celui de l'efficacité du médicament testé (études non thérapeutiques).

Les articles correspondants aux essais ont ensuite été recherchés sur PubMed et sur le site web de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de la Société européenne de oncologie médicale (ESMO). Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons également effectué une recherche (Ewing sarcoma OR sarcoma) AND (Phase 2 OR Phase II) AND ('2005' [date- publication] : '2018' [date-publication]) sur PubMed et sur le site Web de l'ASCO et de l'ESMO afin de recouper et vérifier les informations contenues dans notre base de données d'essais cliniques et de récupérer des essais manquants non déclarés.

La dernière recherche a eu lieu en Janvier 2019. Deux auteurs ont procédé à l'évaluation de l'éligibilité des essais de manière indépendante, standardisée et en aveugle. Les désaccords étaient résolus par consensus. Pour les études identifiées provenant d'autres sources que ClinicalTrials.gov et ICTRP, les identifiants d'essais NCT ont été recherchés sur ClinicalTrials.gov afin d'éviter les doublons. Les études d'intérêt sont par la suite désignées par ce numéro NCT ou EUDRA CT ou UMIN ou par leur référence de publication.

Extraction de données

Deux auteurs ont effectué l'extraction de données indépendamment, selon une feuille d'extraction de données standardisée. S'il existait un désaccord, il a été résolu par discussion avec un troisième auteur.

Nous avons ensuite décrit le design et la méthodologie de chaque essai éligible. Si l'essai avait un design à plusieurs étapes, nous avons décrit le nombre prévisionnel d'inclusions, même si l'essai était toujours en cours. En cas de critères d'inclusion plus larges tels que l'inclusion de tous sarcomes ou toutes tumeurs solides, nous avons décrit l'analyse spécifique de la cohorte EW de l'essai. La description des résultats de l'essai a été limitée aux essais publiés ne recrutant que des patients avec un EW ou les essais avec une strate spécifique aux EW. Tous les types de publications étaient éligibles et analysés (articles complets, résumés, conférences, rapports) tant que des résultats spécifiques pour une strate EW étaient décrits. Dans le cas où il existait plusieurs articles pour un même essai, nous avons uniquement utilisé celui ayant le plus long suivi afin d'éviter toute duplication de données. S'il n'existait pas d'analyse spécifique d'une cohorte ou d'une strate de patients EW, l'essai n'était pas décrit même si des patients EW étaient inclus.

Pour chaque essai éligible, nous avons extrait, lorsqu'elles étaient disponibles, les données suivantes :

- Le numéro NCT ou la référence de publication
- Le nom de l'investigateur principal
- Le traitement testé
- La classe pharmacologique
- La date de début et de fin des inclusions
- 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)
- Le critère de jugement principal et secondaire
- Le délai pour évaluer la réponse
- L'outil d'évaluation de la réponse
- Le caractère spécifique aux EW de l'essai
- Les critères d'inclusions
- Le spectre des pathologies incluses
- Le caractère randomisé ou non
- La phase de l'essai (phase II, phase I/II ou phase II/III)
- Le nombre de centres et leurs localisations
- Le nombre planifié d'inclusions
- Le nombre de patients inclus
- L'âge des patients
- Le nombre de patients avec un EW inclus.

Afin d'être plus clair dans l'exposé des critères de jugements principaux, la survie sans progression (SSP) a été considérée comme équivalente au temps écoulé jusqu'à la progression tumorale (TTP) (Le TTP diffère théoriquement de la SSP en ce que l'événement d'intérêt est uniquement une progression tumorale et non le décès de toute autre cause). La SSP était définie comme le temps entre l'inclusion et le 1er événement (progression locorégionale ou métastatique, décès). La survie globale (SG) était définie comme le temps entre l'inclusion et le décès.

De plus, pour chaque essai publié, nous avons également décrit, si disponible :

- Les caractéristiques des patients inclus souffrant d'un EW (maladie progressive, en rechute, nombre de rechutes, site de la tumeur primitive, site des métastases),
- Le délai avant évaluation de la réponse (en mois et nombre de cycles de traitement)
- Le plan statistique
- Les hypothèses statistiques H0 et H1
- Les risques d'erreur Alpha et Beta
- La SSP et la SG médiane et à 4, 6, 12, 24, 36 mois avec intervalle de confiance à 95%
- La conclusion des auteurs.

Les interventions thérapeutiques ont été classées en différentes catégories en fonction de leurs mécanismes biologiques :

- Chimiothérapie seule ou polychimiothérapie
- Thérapie ciblée (petites molécules, excluant les anticorps monoclonaux) seule ou en association avec une autre thérapie ciblée sur une autre voie de signalisation
- Immunothérapie (anticorps monoclonaux, lymphocytes, cytokines et virus) seule ou en association avec une autre immunothérapie
- Traitement incluant une radiothérapie (radiothérapie guidée par l'imagerie, radiothérapie ciblée avec perfusion de CLR 131, en association avec d'autres thérapies)
- Association de thérapies (chimiothérapie + immunothérapie ou chimiothérapie + thérapie ciblée ou thérapie ciblée + immunothérapie ou combinaison des trois mentionnées précédemment).

Statistiques

La liste des essais correspondant aux critères d'éligibilité a été fusionnée grâce au logiciel R (3.2). Pour chaque publication, à partir du nombre de patients ayant eu une réponse complète après traitement (CR), une réponse partielle (PR) et une stabilisation de la maladie (SD), nous avons calculé le taux de réponses ($RR = CR + PR$) et le taux de contrôle de la maladie (disease

control rate, $DCR = CR + PR + SD$). Nous avons également calculé le pourcentage de progression tumorale (PD) pour chaque médicament testé. Dans la description des publications, nous avons choisi de montrer le RR et DCR uniquement lorsqu'il y avait plus de 10 patients inclus, afin d'avoir une meilleure interprétation des résultats en terme de pourcentage de réponse. De plus, nous avons également extrait et/ou extrapolé la SSP et la SG à partir des données ou des courbes disponibles dans les publications.

RESULTATS

Essais éligibles et statut au moment de la recherche

La recherche initiale portant sur la littérature et effectuée dans les cinq principaux registres, a permis d'identifier 2 149 essais entre Janvier 2005 et Septembre 2018 (NCT, n = 1 239; ICTRP, n = 831 essais, EMA, n = 61 essais, INCa n = 16 essais et UMIN, n = 2 essais). (Fig. 2). Nous avons exclu 2004 essais, 648 essais ont été identifiés deux fois dans des bases de données distinctes et 1356 ne correspondaient pas aux critères d'éligibilité. Les recherches supplémentaires sur Pubmed ont révélé la publication d'un essai non enregistré (23). Aucun essai supplémentaire n'a été trouvé sur le site Web de l'ASCO et de l'ESMO. Au total, 146 essais cliniques ont été inclus dans l'analyse : 145 identifiés par le biais des registres d'essais cliniques, ainsi qu'un essai supplémentaire identifié uniquement sur PubMed, sans numéro d'enregistrement retrouvé dans les différents registres. (Fig.2 et Annexe.1).

Pour la description de l'essai, nous avons utilisé les données disponibles sur les sites Internet des registres, ainsi que 48 publications (23–70) et 12 résumés (71–81) (site web de l'ASCO n = 7; site web de l'ESMO n = 1; section des résultats de clinicaltrials.gov n = 3; section des résultats de clinicaltrialregister.eu n = 1).

Parmi les 146 essais sélectionnés, 77 étaient des essais de phase-I/II, 67 essais de phase-II et 2 essais de phase-II/III. Il existait 23 essais spécifiques aux EW, 48 comportant une strate EW au sein d'autres pathologies tumorales et 75 recrutant des EW parmi d'autres tumeurs solides, mais sans analyse spécifique de cohorte.

Le statut des essais au moment de la recherche était :

- Actif pour 84 essais,
- En cours de recrutement pour 69 essais (dont 15 partiellement ou entièrement publiés),
- Terminé et fermé aux inclusions pour 59 essais (dont 42 au moins partiellement publiés)
- Retiré pour 4 essais (2 prématurément terminés sans description de la cause ; 2 retirés avant la première inclusion).

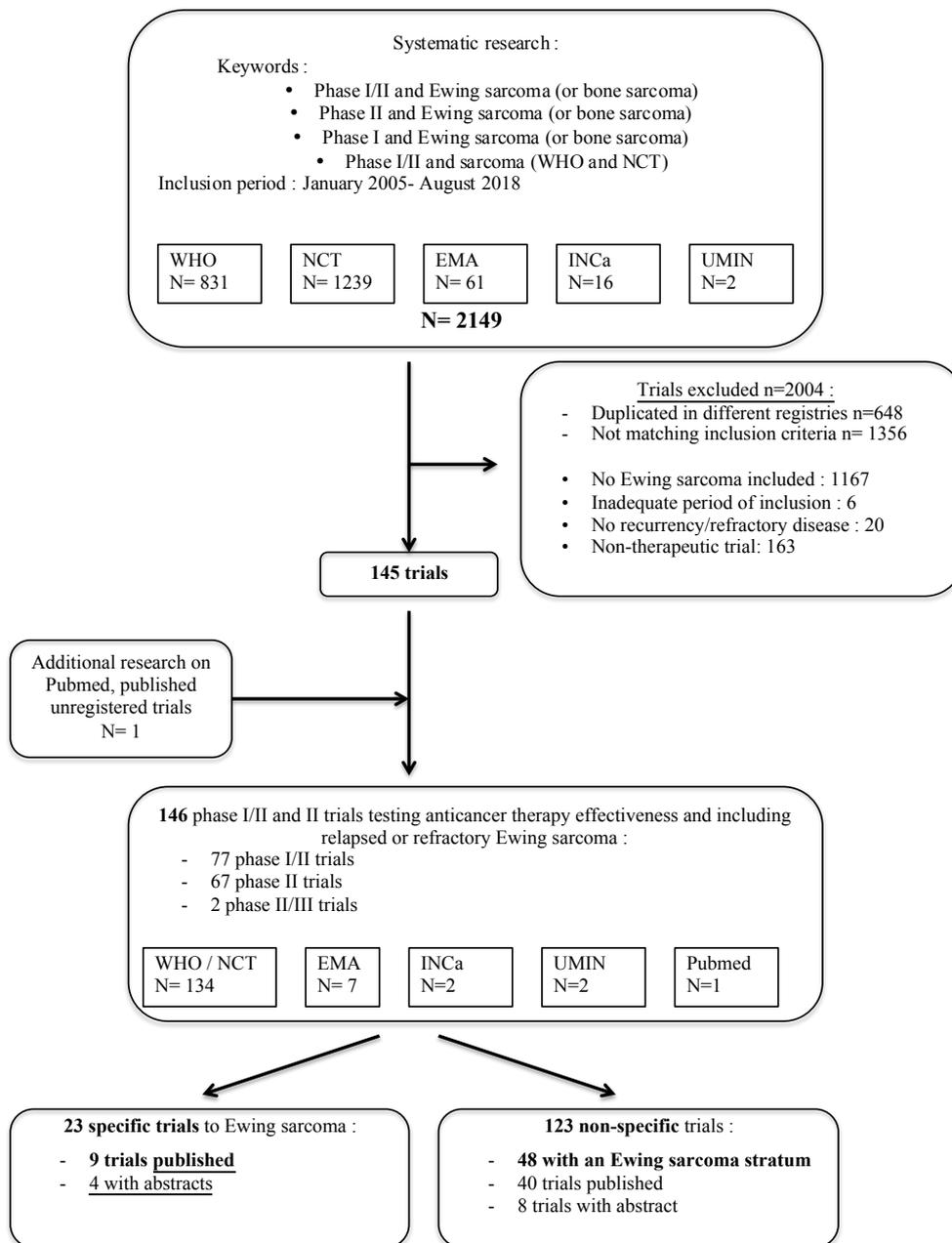


Figure 2 : Diagramme de flux de la sélection des essais de phase-I/II incluant des patients souffrant de sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires conformément à la méthodologie PRISMA.

WHO : organisation mondiale de la santé, NCT : registre Clinicaltrials.gov; EMA : registre de l'Agence européenne des médicaments clinicaltrialregister.eu ; INCa : Institut National du Cancer; UMIN : registre national Japonais. Période d'inclusion inadéquate : début des inclusions avant Janvier 2005.

Distribution temporo-spatiale des essais

Les essais étaient principalement multicentriques ($n = 95/108$, 88% ; données manquantes pour 39 essais), mais généralement ouverts dans un seul pays (77%, 112/146) et principalement aux États-Unis (77/146, 53%). Les collaborations internationales ne représentaient que 30% des essais (44/146), elles étaient principalement transatlantiques (21/44, 48%), Nord-américaines (27%, 12/44) ou Européennes (20%, 9/44) (Fig. 3A). La majorité de ces collaborations internationales sont apparues à partir de 2008 (34/35), et étaient principalement centrées sur les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

Le nombre d'essais a augmenté depuis 2014 avec 8,3 essais par an pour la période 2005-2013, contre 14,4 essais par an pour la période 2014-2018 (Fig. 3B).

72% vs 76% étaient conçus pour la population adulte et pédiatrique, 18% vs 21% étaient exclusivement réservés aux adultes et 10% vs 3 % exclusivement pédiatriques. Dans 50% des essais pédiatriques, l'âge minimum était compris entre 6 mois et 1 an. La moitié (50%) des essais mixtes adultes/pédiatriques incluaient les enfants à partir de l'âge d'un an, et 22% des essais incluaient uniquement les enfants à partir de l'âge de 12 ans. Il n'y avait pas de différence d'âge médian minimum pour l'inclusion entre les essais de phase-I/II, de phase-II et de phase-II/III. La plupart des essais spécifiques pédiatriques testaient un médicament déjà disponible ou ayant déjà été testé chez l'adulte en oncologie dans des essais de phase-II/III (n = 10/12). Dix-neuf des 29 essais spécifiques aux adultes étaient des essais de phase-I/II et testaient un médicament pour la première fois chez l'homme sur la base d'un rationnel *in vivo* sur des modèles précliniques.

Nous avons utilisé les données de la base Européenne Euro-Ewing99 afin de connaître l'âge des patients à la première rechute. L'âge médian à la première rechute était de 17.6 ans sur les 1472 rechutes en Europe avec 90% des rechutes se produisant dans l'intervalle entre l'âge de 7,5 ans et 38,4 ans. Au total, seul 12% des essais de phase-I/II de notre recherche (17/146) avaient des critères d'inclusions incluant l'intervalle d'âge de 90 % des premières rechutes de patients EW (8 essais de phase-I/II, 7 essais de phase-II et les 2 essais de phase-II/II). Parmi ces essais, 7 étaient spécifiques aux EW sur les 23 essais spécifiques de notre recherche (30%). Il n'existait pas de répartition particulière de ces essais en fonction du temps, la moitié ayant débuté entre 2005-2013 et l'autre moitié après 2013. Au total, une minorité des essais thérapeutiques précoces incluaient les âges cibles de 90% des premières rechutes de sarcome d'Ewing. Environ 16% des rechutes se produisent chez des enfants de moins de 12 ans, qui faisaient partie de la population cible de 71% des essais de phase-I/II de notre recherche (104/146).

Les essais de phase-I/II étaient conçus spécifiquement pour les patients atteints d'EW dans 16% des essais (23/146), pour tous les types de sarcomes des tissus mous et osseux dans 36% des cas, pour des rechutes des tumeurs réfractaires du spectre des cancers de l'enfant (neuroblastome, néphroblastome...) dans 33% des cas, et pour un large spectre de tumeurs solides adultes dans 15% des cas. Les sarcomes d'Ewing en rechute et/ou réfractaires étaient éligibles pour ces essais, quel que soit le nombre et le type de rechutes, à l'exception d'un seul essai recrutant uniquement les patients à la première rechute ou réfractaires à la première ligne de traitement (NCT00516295). Deux essais incluaient uniquement des patients souffrant de métastases pulmonaires isolées (NCT01590069 et NCT00492141). Dans la plupart des

autres essais, aucune précision n'était donnée sur le type de rechute de la maladie, locale ou métastatique.

Pour chaque essai de notre recherche sauf un, les patients devaient avoir une maladie mesurable en radiologie conventionnelle selon les critères RECIST (au moins une lésion extra-osseuse d'au moins un centimètre) (82). Aucun essai n'a été mené pour les patients en statut de maladie résiduelle minimale. Un seul essai acceptait aussi les patients avec une maladie évaluable mais non mesurable selon les critères RECIST (EudraCT: 2014-000259-99).

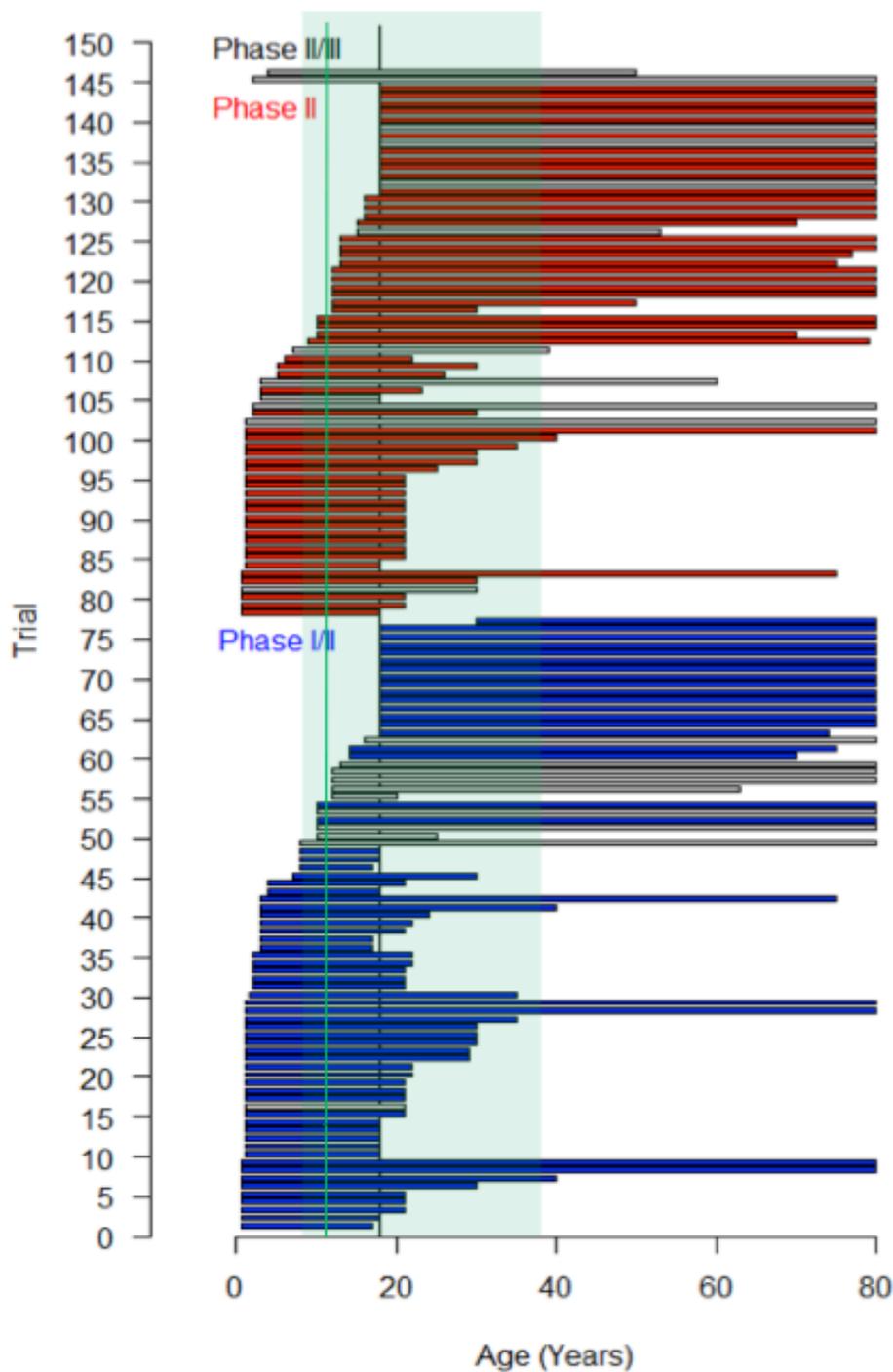


Figure 4 : Âge d'inclusion des 146 essais de phase-I/II incluant des patients EW entre 2005 et 2018. Chaque essai est représenté par une barre horizontale dessinée depuis l'âge minimal d'inclusion jusqu'à l'âge maximal. Barres horizontales grises : essais spécifiques des EW ; barres horizontales bleues (Phases I/II)/ rouges (Phases-II) : essais non spécifiques aux EW; ligne verticale noire : 18 ans. Ligne verticale verte : 12 ans. Carré vert clair : Intervalle comprenant 90% des âges de premières rechutes d'EW selon la base de données Euro-Ewing99, intervalle compris entre 7,5 et 38ans.

Type d'intervention et différentes classes pharmacologiques

Les essais conçus pour évaluer un seul médicament étaient plus fréquents (90/146, 62%) que ceux évaluant des combinaisons médicamenteuses (56/146, 38%).

Sur les 146 essais sélectionnés (Fig. 3A) :

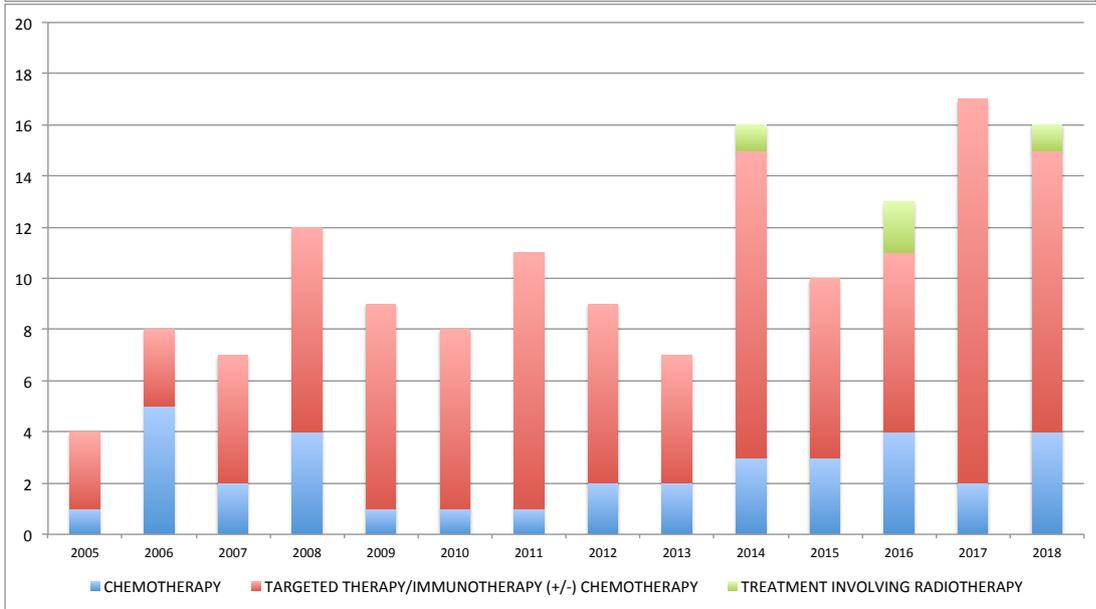
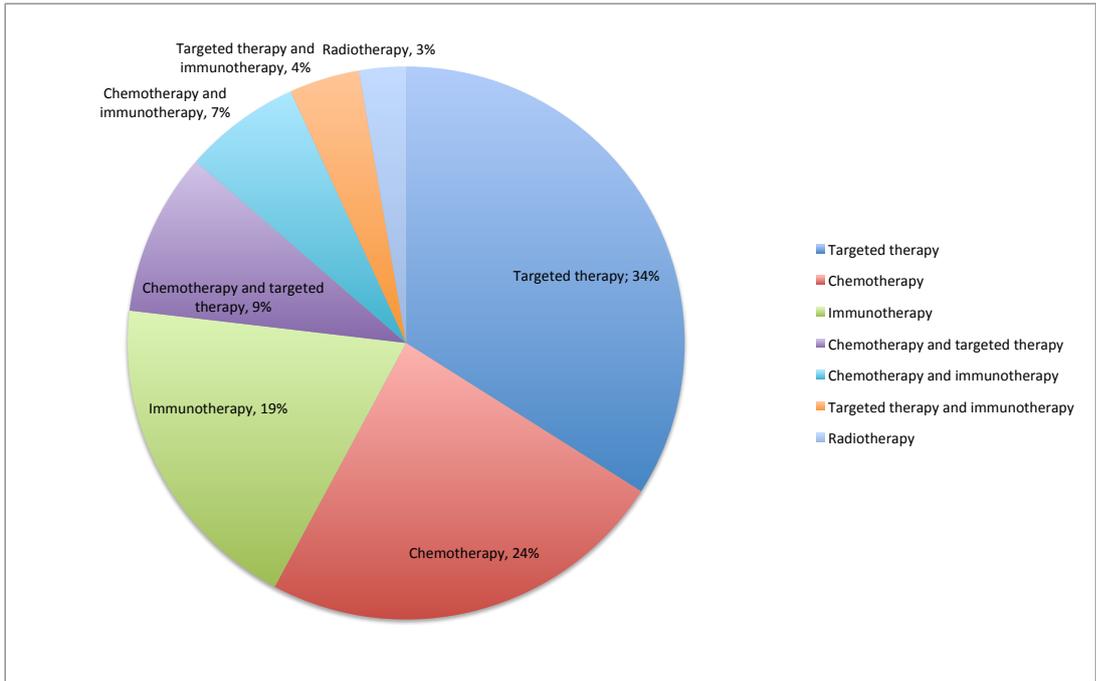
- 50 testaient une thérapie ciblée (34% ; 46 en monothérapie, 4 en bithérapie associant des thérapies ciblées agissant sur différentes voies de signalisation),
- 34 évaluaient une chimiothérapie (23% ; 17 en monothérapie, 17 en bi- ou pluri-thérapies)
- 28 testaient des immunothérapies, principalement des anticorps monoclonaux et des checkpoints inhibiteurs (19% ; 23 en monothérapie, 5 associant deux anticorps monoclonaux)

Les autres essais testaient des associations médicamenteuses : 14 de chimiothérapie et thérapie ciblée (9%), 10 de chimiothérapie et immunothérapie (7%), et 6 de thérapie ciblée et immunothérapie (4%). Les quatre derniers essais comprenaient de la radiothérapie dans le protocole de traitement (2 seuls, 2 en association avec une thérapie ciblée ou une chimiothérapie).

Tandis que le nombre d'essais sur les chimiothérapies restait stable au cours du temps, les essais évaluant des thérapies ciblées et immunothérapies ont augmenté à partir de 2007, représentant de 2/3 à 90% des essais de phase-I/II dans les EW en rechute ou réfractaires chaque année (Fig.5B). L'utilisation de ces deux classes médicamenteuses a augmenté simultanément à partir de la même période 2007-2008. La plus forte augmentation au cours du temps était celle des essais testant des thérapies ciblées seules après 2008 (1 à 2 essais par an avant 2008 contre 3 à 9 par an après 2008).

Au total, 71 essais (48%) ont testé un médicament appartenant à la classe des thérapies ciblées (50 seuls et 21 en association avec une chimiothérapie, une immunothérapie ou une radiothérapie). Les voies les plus fréquemment ciblées étaient PI3K / AKT / MTOR pour 16 essais, des multi-tyrosine kinase inhibiteurs pour 13 essais, des inhibiteurs de PARP pour six essais, des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC) dans 4 essais et d'histone déméthylase dans 3 essais (Fig. 5C). Trois essais testaient des SiRNA ou Sh-RNA (ciblant le gène EWS / FLI1 et les protéines TGFβ1 et TGFβ2).

Quarante-quatre essais testaient une immunothérapie (28 en monothérapie, 16 en association) avec le plus souvent des anticorps ciblant la voie IGF1-IGFR1 (12 essais, entre 2005 et 2012, 4 essais spécifiques aux EW et 7 incluant tous les sarcomes) et des Checkpoints inhibiteurs (10 essais, anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA, entre 2015 et 2017, pas d'essai spécifique aux EW, mais un essai avec une strate spécifique aux EW), tandis que 5 essais testaient l'efficacité d'un vaccin anticancéreux (un étant spécifique aux EW, NCT02511132).



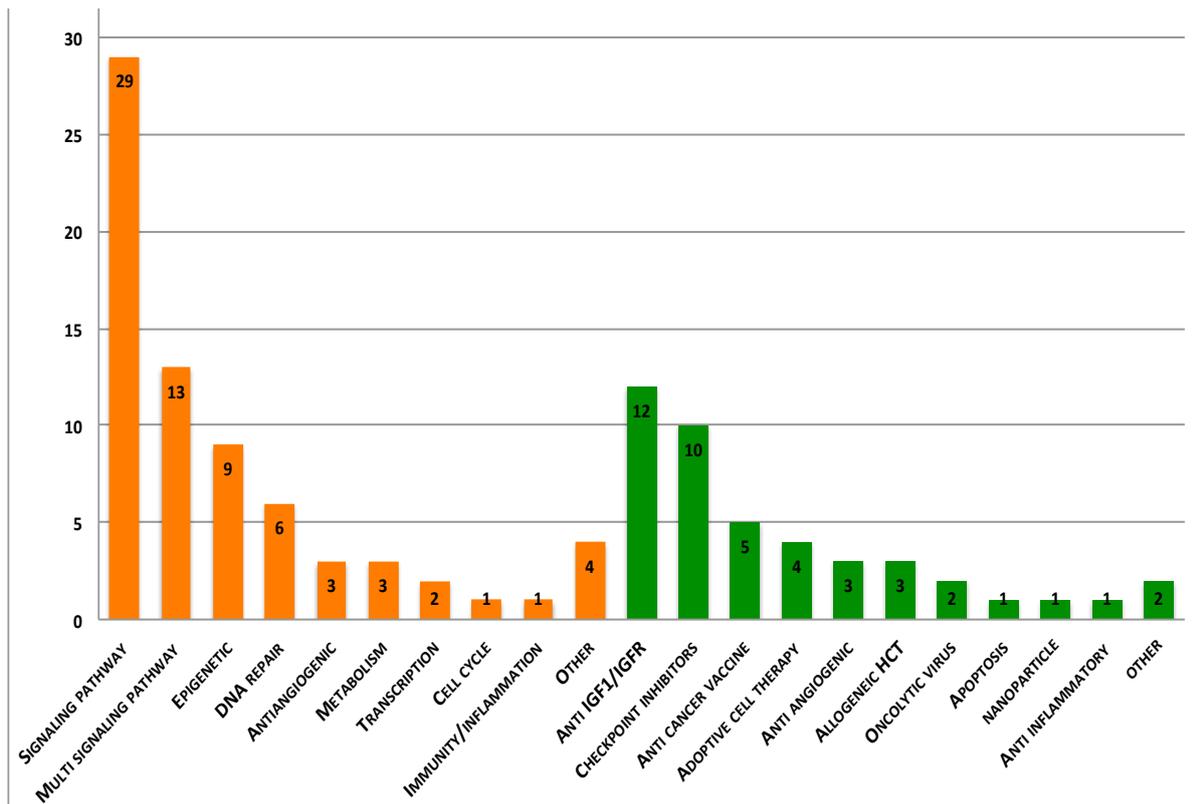


Figure 5 : Interventions thérapeutiques testées dans les 146 essais de phase-I/II incluant des sarcomes d'Ewing en rechute ou réfractaires.

A- Type d'intervention thérapeutique. B- Interventions thérapeutiques entre 2005 et 2018. C- Voies de signalisations ciblées par les essais de thérapies ciblées (Orange) et d'immunothérapie (Vert). "Signaling pathways" comprend *Pi3k / Akt / mTOR, Igr / ir, Raf-braf, Tgfβ1, Sonic Hedgehog, Alk, Errb, Ntrk et Pak4*. "Multisignaling pathway" comprend les inhibiteurs des tyrosines kinases. "Epigenetic" comprend les histones désacétylase inhibiteurs, les histones déméthylase inhibiteurs et *ezh2*. "Dna repair" inclut les inhibiteurs de *parp*. "Antiangiogenic" inclut les *anti-vegf* et *fgf/fgfr*. "Transcription" comprend les *anti Ews-flil*. "Metabolism" comprend *Aldh, Ascorbate* et *Statin*. "Cell cycle" comprend les *anti cdk4/ckd6*. "Immunity/inflammation" inclut les *anti-COX2*. "Other" correspond aux essais ciblant les anomalies moléculaires spécifiques de chaque patient. "Checkpoint inhibitors" incluent les anticorps contre *PDI, PDL1* et *CTLA4*. "Adoptive cell therapy" correspond à l'immunothérapie utilisant les lymphocytes T autologues après traitement *in vitro*. "Antiangiogenic" correspond aux anticorps ciblant le *VEGF*. "Anti inflammatory immunotherapy" comprend les aérosols d'*Interleukine 2*.

Design des essais

Les essais étaient principalement de type non randomisés en mono-bras (88%, n = 128/146), aussi bien en ce qui concerne les essais de phase-I/II (n = 69/77) que les essais de phase-II et -II/III (n = 59 / 69).

18 essais avaient plusieurs bras, parmi lesquels seulement 7 étaient des essais randomisés. Les 11 essais avec plusieurs bras sans randomisation étaient soit des essais de phase-I/II (n = 8/11), soit des essais de phase-II (n = 3/11). Les différents bras parallèles (principalement 2) de ces essais non randomisés testaient le même traitement sur différentes tumeurs (basket-trial), chaque bras représentant une tumeur ou un groupe de tumeurs (n = 5/11), une posologie différente du médicament (n = 3/11) et une combinaison de traitements ou une monothérapie (n = 3/11). Les 7 essais de phase-II randomisés (sur un total de 69 essais de phase-II et II-III, 10%) comparaient un traitement contre placebo (n = 2 : NCT02048371, NCT02389244), plusieurs combinaisons de traitement (n = 4 : NCT00516295, EudraCT : 2014-000259-99, NCT02511132, NCT01154452) et une posologie différente du même traitement (n = 1, NCT01896505) (Fig.6). Cinq recrutaient des adultes et des enfants et 2 uniquement des adultes.

Les traitements comparés étaient : une thérapie ciblée versus placebo, recrutant des enfants de plus de 10 ans et des adultes (n=2) ; différentes associations de chimiothérapies ou de thérapies ciblées (n = 2) ; l'ajout d'une immunothérapie à une association de chimiothérapies (VIGIL et Bevacizumab n = 2).

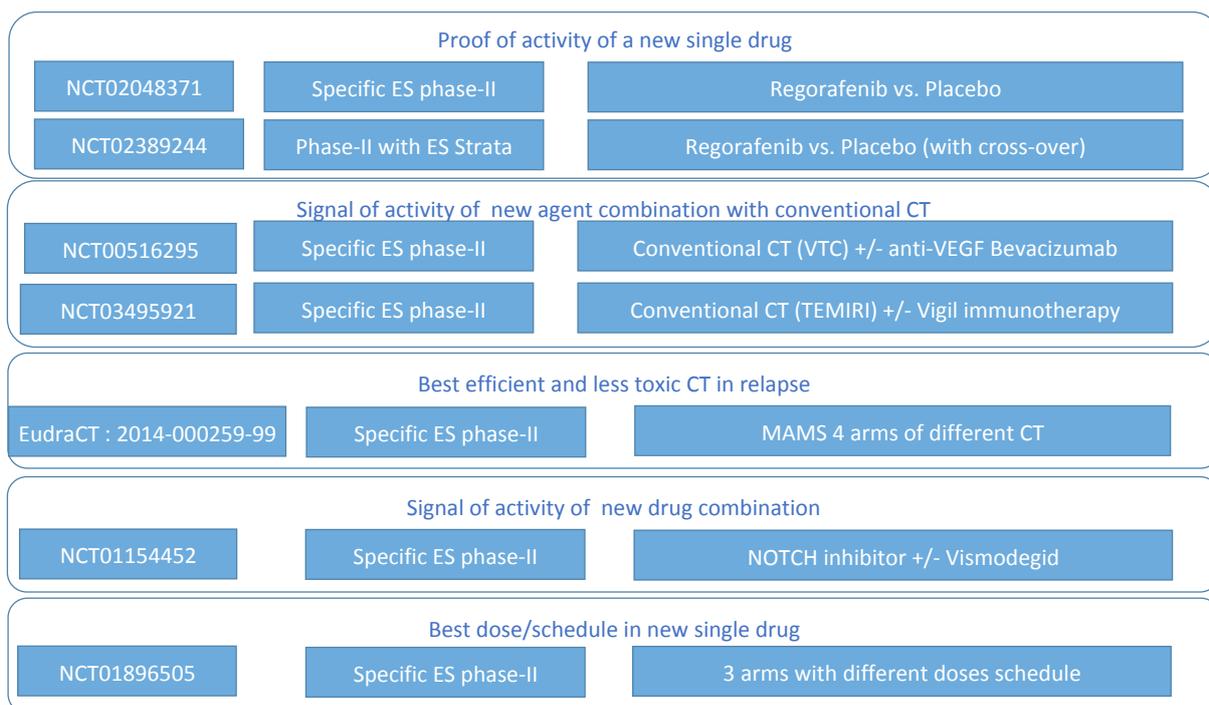


Figure 6 : Design des essais de phase-II avec plusieurs bras randomisés incluant des sarcomes d'Ewing entre 2005 et 2018 (7 essais).

CT : Chimiothérapie. VTC : Vincristine, Topotecan, Cyclophosphamide. TEMIRI : témozolomide + irinotécan. MAMS : design d'essai de type Multi-bras multi-étapes.

Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux d'efficacité des essais et leurs méthodes de mesure variaient d'un essai à l'autre. Le critère de jugement principal des études de phase-II et de phase-II/III était le RR pour 48/69 essais (70%) et la SSP pour 16/69 (23%). Pour les essais restants, le critère de jugement principal était l'évaluation de la toxicité pour 3/69 (4%); de la SG pour un essai, de la réponse métabolique et histologique pour un essai (71). Un des essais avait un critère de jugement principal composite incluant le RR et la SSP (NCT02243605) (Fig. 7A). Le critère de jugement principal de la phase-II des essais de phase-I/II était principalement le RR pour 69/77 (90%), la SSP pour 5/77 (6%) et la SG pour 3/77 (4%) (Fig. 7B). La toxicité était systématiquement évaluée comme critère de jugement principal de la partie-I des essais de phase-I/II, les critères d'efficacité étant des critères d'évaluation secondaires. Au total, le RR était évalué dans 116/146 (79%) essais. Un seul essai (EudraCT : 2012-000616-28) testant le linsitinib (inhibiteur de l'IGFR) a utilisé comme critère de jugement principal la réponse histologique et métabolique (63).

Les méthodes d'évaluation de la réponse tumorale étaient décrites pour 122 des essais sélectionnés (non disponibles pour 24 essais non publiés, principalement dans les cas où la réponse constituait un critère secondaire). L'évaluation de la réponse tumorale reposait principalement sur les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (n = 119 essais) (82). 2 essais utilisaient les critères de réponse en deux dimensions de l'OMS, ces deux essais étaient pédiatriques incluant des patients adultes. Un seul essai évaluait l'efficacité de l'immunothérapie en utilisant les critères spécifiques iRECIST (83) (NCT03190174). La réponse tumorale a été évaluée après un délai médian de 2 mois (extrêmes : 1-8 mois) correspondant à un nombre médian de 2 cycles (extrêmes : 1-4 cycles) dans les 139/146 essais dont les données étaient disponibles. Le délai d'évaluation de la réponse tumorale était plus long pour les essais évaluant l'immunothérapie par rapport aux autres traitements. Cependant, la majorité des essais (76%, 111/146) évaluait la réponse 2 à 3 mois après le début du traitement. La durée de la période de suivi prévisionnelle était renseignée pour 78 essais (53%) et était d'une durée médiane de 24 mois (extrêmes : 8 à 180 mois).

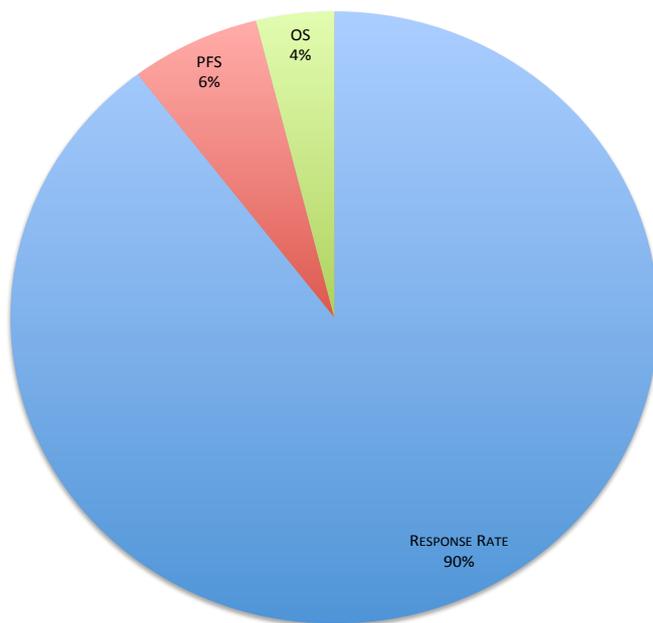
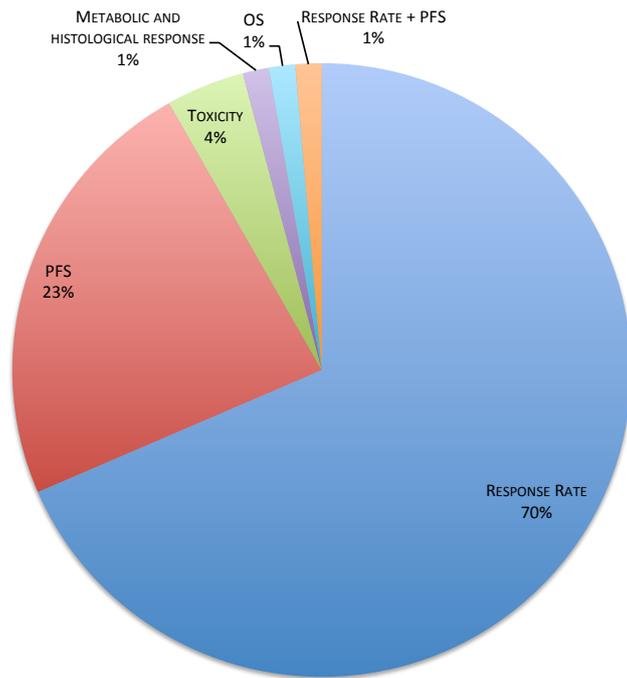


Figure 7 : Critères de jugements principaux d'efficacité des essais de phase-I/II incluant des patients avec un sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaires entre 2005 et 2018 (A).

Dans les 67 essais de phase-II et 2 essais de phase-II/III et (B) Dans la partie phase-II des 77 essais de phase-I/II.

Taille de l'échantillon

Les informations sur la taille de l'échantillon initialement prévue et sur les patients effectivement inclus étaient disponibles pour 103/146 essais. Au total, 8950 patients sur 9777 prévus ont été inclus dans tous les essais de notre recherche (Fig. 8), ce qui correspond à une médiane de 457 patients par an au niveau mondial. Le nombre annuel d'inclusions était globalement stable, sauf pour l'année 2017 où il existait un pic d'inclusion.

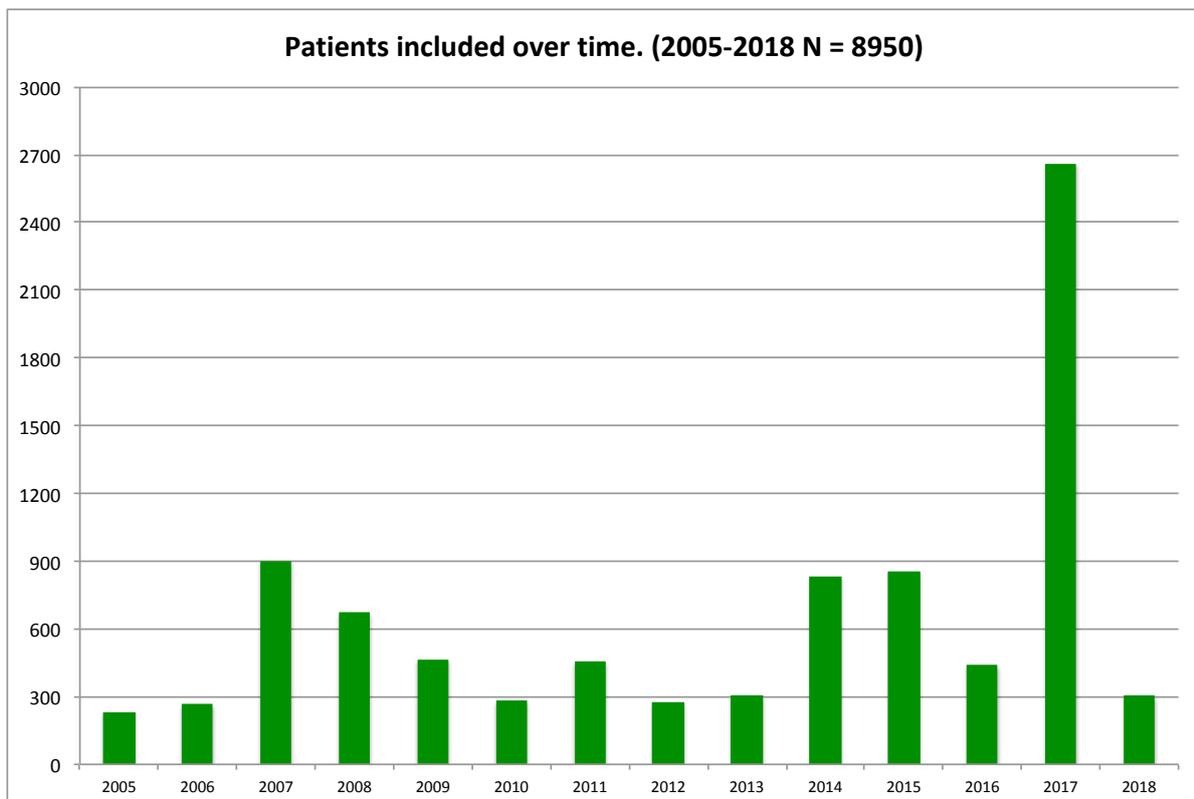


Figure 8 : Patients souffrant de sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire inclus dans les essais de phase-I/II d'efficacité entre 2005 et 2018.

Description des résultats des 60 essais de phase-I/II et phase-II publiés.

En Janvier 2019, 60/146 essais avaient publié des résultats complets (n = 48 publiés dans des revues internationales) ou partiels (n = 12 dans des résumés sur les sites Web ASCO / EMSO et Clinicaltrial.gov), dont 13 étaient des essais spécifiques aux EW et 47 comprenant au moins une strate avec une analyse dédiée aux EW. Le nombre total de patients EW inclus dans ces essais publiés était de 930 (79 patients dans les parties I de 19 essais en phase-I/II, 134 dans les parties II de 12 essais en phase-I/II et 717 dans les autres essais de phase-II).

Les deux tiers de ces 60 essais publiés étaient multicentriques (n = 40) mais moins souvent multinationaux (n = 23, 38%), avec seulement 12 collaborations transatlantiques (20%). Les médicaments testés étaient une chimiothérapie en monothérapie (n = 12), une immunothérapie (n = 14) et une thérapie ciblée (n = 15), avec également 19 essais testant des combinaisons de ces différentes classes pharmacologiques (33%). Un essai spécifique au EW incluait uniquement des patients présentant une première rechute ou une maladie réfractaire à la première ligne de chimiothérapie (NCT00516295).

Pour rappel, sur l'ensemble de notre recherche, 23 essais sur 146 étaient spécifiques des patients avec un EW dont 9 furent entièrement et 4 partiellement publiés (10 non publiés). Dans ces essais spécifiques, le nombre prévisionnel d'inclusions était de 1 371 patients EW avec une moyenne de 60 patients prévus par essai (les informations étaient systématiquement renseignées sauf pour un essai). Treize de ces essais spécifiques ont été publiés, avec un total de 394 patients inclus sur 839 initialement prévus (médiane de patients par essai de 16, extrêmes : 7 à 115). Certains de ces essais spécifiques sont toujours en cours de recrutement et leurs résultats ont été publiés sur des données partielles. Six des treize essais spécifiques aux EW publiés ont été arrêtés prématurément en raison, de l'absence de réponse (6/13, 46%) (24,25,34,53,58,60) et de la toxicité excessive (hépatotoxicité) concernant un essai (60) (NCT01610570).

Parmi les 47 essais publiés comprenant au moins une strate de patients EW, 536 patients avec un EW furent inclus sur un total de 2475 patients. La strate EW comprenait en moyenne 11 patients par essai avec une médiane à 10 patients (extrême : 1-115).

Sur l'ensemble des essais publiés, peu de patients EW étaient inclus par essai, 82% des essais avaient inclus moins de 20 patients EW et 47% moins de 10 patients EW (le nombre moyen de patients EW par essai était de 13, allant de 1 à 115). Chaque essai ayant inclus plus de 20 patients EW était multicentrique et était le fruit le plus souvent d'une collaboration internationale.

En dehors de deux pics d'inclusions en 2007 et 2008, le nombre de patients inclus par année était stable avec un nombre médian de 50 patients avec un EW inclus par an (extrêmes de 13 à 219). Les comptes sont évidemment plus précis pour les études plus anciennes et les données des études récentes peuvent être considérées comme incomplètes car elles sont toujours encore en cours de recrutement (Fig. 9). Le recrutement des patients avec un EW au sein des parties I des essais de phase-I/II était plus fréquent et plus important dans les essais pédiatriques que dans les essais adultes incluant des enfants.

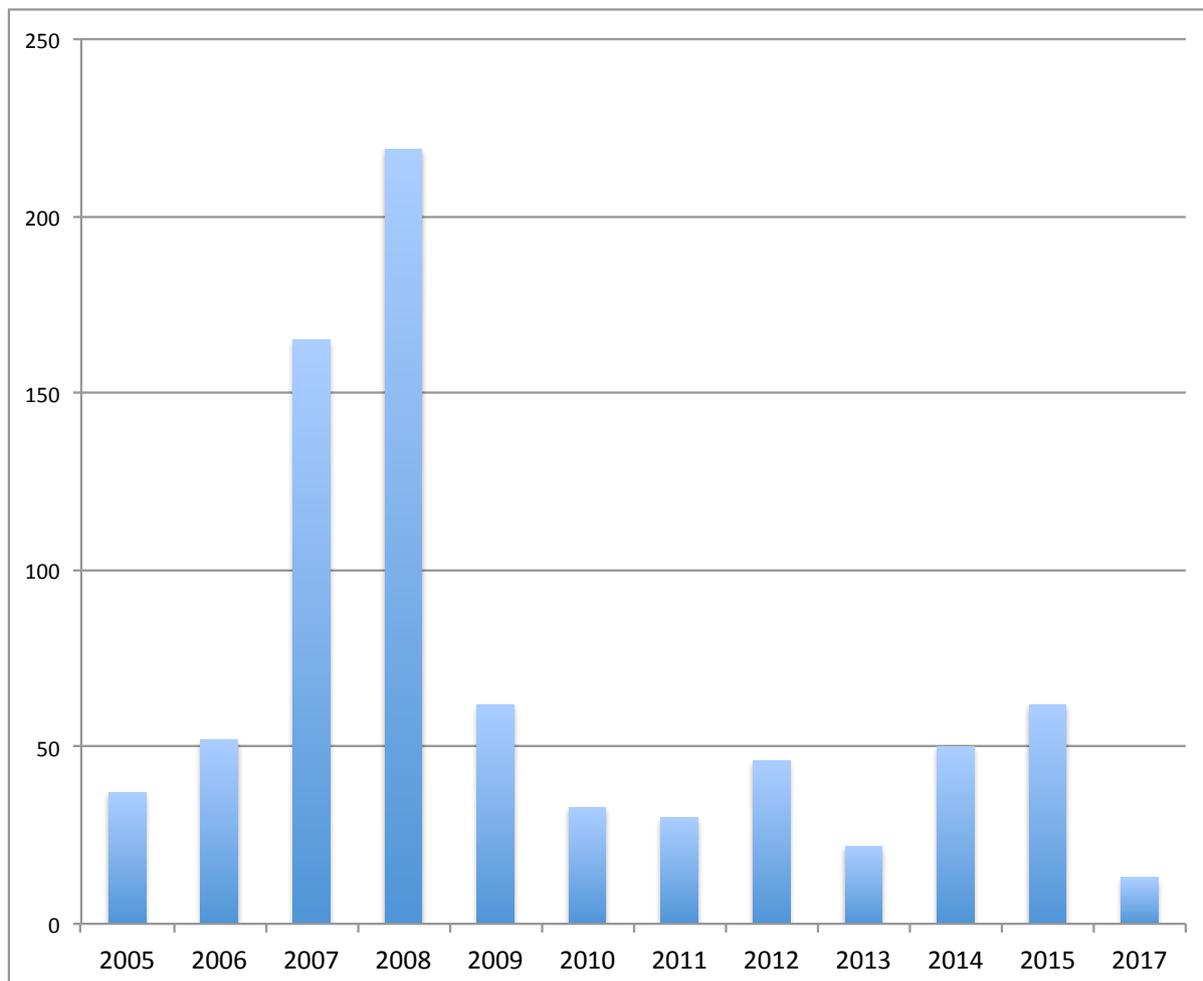


Figure 9 : Inclusions de patients atteints de sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaires dans les essais de phase-I/II publiés au cours de la période 2005-2018 et classés par année de début des inclusions.

Cinquante-six essais publiés étaient simple-bras non randomisés (92%). Le modèle statistique était principalement un plan en deux étapes (N = 23, 38%), moins souvent un modèle bayésien à plusieurs étapes (N = 5) ou un modèle de Flamming (N = 1) ou non spécifié (N = 31). Sur le plan statistique, l'hypothèse nulle (H0) et l'hypothèse alternative (H1) variaient considérablement d'un essai à l'autre. Pour les essais utilisant le taux de réponse RR comme critère de jugement principal, H0 variait de 5% à 20% et H1 de 20% à 35% (le delta H1-H0 médian était de 19%). Pour les essais utilisant comme critère de jugement principal la SSP à 4 ou 6 mois, la valeur H0 variait de 10% à 25% et la valeur H1 de 25% à 50% (le delta médian était de 20%).

Au sein de ces 60 essais publiés, l'évaluation de la réponse et/ou de la survie après le traitement testé était possible pour 863/930 patients (92%). Dans l'ensemble, le RR était décevant (9,6%) avec 15 CR (1,7%) et 68 PR (7,9%) sur 863 patients. Nous avons choisi de calculer et montrer le RR et le DCR uniquement lorsqu'il y avait plus de 10 patients inclus pour moins biaiser l'interprétation (26/60 essais publiés partiellement ou intégralement) (Tableau 1). Le RR par essai incluant plus de 10 patients était de 7% (intervalle de 0 à 27%) et 11 des 26 essais (42%) avaient un RR à 0%. Dans l'ensemble, 32/60 (53%) des essais publiés avaient un RR à 0%, dont 11 essais testant une thérapie ciblée en monothérapie, 9 essais testant de la chimiothérapie (2 bithérapies et 7 en monothérapie), 9 essais testant de l'immunothérapie (8 essais en monothérapie et une association d'immunothérapies) et 3 essais testant l'association de ces différentes classes pharmacologiques. Une SD a été observée chez 175/863 patients (20%) après 2 mois de traitement. Le DCR était supérieur à 30% pour 13/26 (50%) essais et supérieur à 50% pour 7/26 (27%) des essais incluant plus de 10 patients EW.

Au total, 11/60 (18%) essais publiés avaient des résultats ayant fait conclure les auteurs à un essai de phase-II positif en terme d'efficacité [une partie I d'un essai de phase-I/II (72), 3 parties II d'essais de phases-I/II (35,51,73) et 7 essais de phase-II (39,49,64,69,74,75)] avec un RR médian de 15% (extrêmes 7-30%), une SSP médiane de 4,5 mois (extrême: 1,3 et 10 mois) et une SG médiane de 16,6 mois (extrêmes 6,9-30 mois). La plupart des patients étaient en statut de PD lors de la première évaluation de la réponse (n = 580/863 ; 67%) dans les essais publiés. Seize essais sur 60 (27%) avaient un taux de PD à 100% lors de la première évaluation de la réponse, dont 7 essais testant de l'immunothérapie (6 en monothérapie et une combinaison d'immunothérapies), 5 testant une thérapie ciblée en monothérapie, 2 essais testant de la chimiothérapie, un essai testant une combinaison de thérapie ciblée et de chimiothérapie et un essai testant une combinaison de chimiothérapie et immunothérapie. De plus, le RR médian le plus élevé était retrouvé dans les essais utilisant une combinaison de deux médicaments de classes pharmacologiques différentes. Les 12 essais utilisant des médicaments de chimiothérapie en monothérapie avaient un RR à 5,6% (8/142), 17% de patients en SD (24/142) et 77% en PD (110/142) à la première évaluation. Les 15 essais utilisant une thérapie ciblée en monothérapie avaient un RR à 9% (14/151), un taux de SD à 31% (47 /151) et de PD à 60% (90/151) à la première évaluation. Les 14 essais testant une immunothérapie seule avait un RR à 9% (40/430), un taux de SD à 19% (82/430) et de PD à 70% (303/430) à la première évaluation. Les 19 essais testant une association médicamenteuse y compris de même classe pharmacologique, avaient un taux de RR à 15%

(21/140), de SD à 16% (22/140) et de PD à 55% (77/140) à la première évaluation. En comparaison, les 41 essais testant une monothérapie avaient un taux de RR à 9% (62/723) et de SD à 21% (153/723) et de PD à 70% (503/723).

La SSP médiane était évaluée/calculée séparément pour les patients EW dans 23 essais cliniques et était de 1,9 mois (extrêmes : 1,3-14,7 mois). Seuls trois essais possédaient une SSP médiane supérieure à 6 mois (NCT00516295: SSP médiane à 14,7 mois pour 7 patients EW traités avec une combinaison chimiothérapie-immunothérapie: Vincristine, Topotecan et Cyclophosphamide avec Bevacizumab (43) et NCT01016015: SSP médiane à 7,5 mois sur 27 patients EW traités avec une combinaison thérapie ciblée-immunothérapie de Temsirolimus et de Cixutumumab (48), et NCT01804634 : SSP médiane à 10 mois sur 4 patients EW traités par chimiothérapie haute-dose associée à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (64)). La SSP médiane à 6 mois des patients EW, évaluée/calculée pour 9 essais, restait faible (9%, intervalles : 0 à 35%). Deux essais avaient une SSP à 6 mois à 0% (25,31).

La survie globale médiane, évaluée/calculée pour les patients EW dans 13 essais publiés, était de 7,6 mois (extrêmes 5-30 mois). La SG médiane était supérieure à 15 mois dans 3 essais cliniques testant de l'immunothérapie (NCT00923351 testant la vaccination anti-tumorale chez 6 patients EW, avec une SG médiane à 30 mois (76); NCT01061840 traitant 13 patients EW avec une immunothérapie VIGIL, SG médiane à 24 mois (72); NCT01016015 traitant 27 patients EW avec une combinaison thérapie ciblée-immunothérapie, Temsirolimus et Cixutumumab SG médiane 16,2 mois (48)). Dans notre recherche, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le RR et survie.

Nous avons noté que les essais associant deux médicaments plutôt qu'un, même de même classe pharmacologique, avaient une SSP et une SG médianes plus élevées, respectivement de 7,5 et 15,5 mois. En comparaison, les essais en monothérapie avaient une SSP et une SG médianes à 2 et 10 mois.

Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration du taux de réponse ou de la survie au fil du temps

Number/ID	Number previous line	Intervention	Pharmaceutical class	Study start	Trial phase	Age (years)	Number of ES patients enrolled	Number of evaluable patients	Primary endpoint	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)	4-months PFS (%)	6-months PFS (%)	Median PFS (months)	6-months OS (%)	1-year OS (%)	2-year OS (%)	Median OS (months)
NCT00474760 +	1_>3	Figitumumab	Anti-IGFR mAb	01/08/2005	I/II sarcoma-ped	12 to 63	16	13	Tox/RR	1	1	6	5	15	62	.	.	5.6
NCT00642941 +	.	R1507	Anti-IGFR mAb	01/04/2006	II ES	>2	115	115	RR	1	10	8	96	10	17	11	9	1.3	60	35	10	7.6
NCT00617890 +	.	Robatumumab	Anti-IGFR mAb	01/01/2007	II bone sarcoma	9 to 79	100	84	RR	6	0	23	55	7	35	.	.	.	75	55	16	6.9
NCT00563680	1_>3	Ganitumab	Anti-IGFR mAb	01/10/2007	II ES strata	>16	22	18	DCR	0	1	7	10	6	44	.	.	<2
NCT00609141	1_10	Cixutumumab	Anti-IGFR mAb	01/01/2008	I/II ES strata-ped	<21	35	35	RR	0	3	5	27	9	23	.	.	1.5
NCT00668148	1_4	Cixutumumab	Anti-IGFR mAb	01/07/2008	II sarcoma	>12	18	18	PFS	0	1	5	13	6	33	27.3	11	1.5	77.8	.	.	6
NCT00560235	1_>4	Figitumumab	Anti-IGFR mAb	01/08/2008	II ES	10 to 25	107	106	RR	0	15	25	66	14	38	25	2	1.9	60	35	2	8.9
NCT01016015	1_3	Temsirolimus + Cixutumumab	Anti-IGFR + mTOR inhibitor	01/11/2009	II sarcoma	>16	27	27	PFS	0	4	0	23	15	15	.	.	7.5	.	.	.	16.2
NCT01614795	.	Cixutumumab + Temsirolimus	Anti-IGFR + mTOR inhibitor	01/06/2012	II sarcoma-ped	<30	12	11	RR	0	0	1	10	0	9
NCT02304458*	.	Nivolumab +/- Ipilimumab	Anti-PD1 +/- anti-CTLA4 mAb	01/02/2105	I/II ES strata	1 to 30	10	10	DCR	0	0	0	10	0	0
NCT02301039	1_3	Pembrolizumab	Anti-PD1 mAb	01/03/2015	II sarcoma	16 to 81	13	13	RR	0	0	2	11	0	15
NCT02541604*	.	Atezolizumab	Anti-PDL1 mAb	01/10/2005	I/II ES strata	2 to 29	11	11	DCR	0	0	0	11	0	0
NCT00357500	.	Etoposide, Cyclophosphamide + oral Metronomic Thalidomide, Celecoxib and Fenofibrate	CT combo	01/01/2005	II ped	< 22	4	3	DCR	0	0	1	0	.	.	8.3	0	3	4	12	0	7
NCT00073983	1_3	Gemcitabine + Docetaxel	CT combo	01/05/2005	II bone sarcoma	13 to 77	14	14	RR	0	2	6	6	14	57
UMIN00001037* +	.	Topotecan and Ifosfamide	CT combo	01/02/2008	I/II sarcoma	1 to 28	6	6	DCR	1	0	2	3
NCT01380275 +	3_6	Docetaxel + Irinotecan	CT Combo	01/04/2008	II ES	<30	10	10	DCR	1	2	1	5	30	40	33	33	2.2
NCT00807261	1_>3	Docetaxel and Fixed-Dose Rate Gemcitabine	CT combo	01/09/2008	II sarcoma	>16	7	5	RR	0	1	2	2
NCT01141244 +	.	Temsirolimus, Irinotecan Hydrochloride, and Temozolomide	CT combo + mTOR inhibitor	01/06/2010	I/II ped	<22	7	7	DCR	0	1	1	5
NCT00516295 *	.	Vincristine Sulfate. Topotecan Hydrochloride. and Cyclophosphamide With Bevacizumab	CT combo + anti-VEGFR	01/02/2008	II ES	12 to 20	7	7	PFS	14.7
NCT00331643	1_7	Ixabepilone	CT single agent	01/04/2006	II ped	3 to 35	16	16	PFS	0	0	1	15	0	6	.	.	<2.2
NCT00470275	.	Cytarabine	CT single agent	01/05/2007	II ES	<30	10	10	DCR	0	0	1	9	0	10	.	.	<1.5
NCT00520936	.	Pemetrexed	CT single agent	01/09/2007	II ES strata-ped	3 to 23	10	10	DCR	0	0	1	9	0	10	.	.	<1.5

Number/ID	Number previous line	Intervention	Pharmaceutical class	Study start	Trial phase	Age (years)	Number of ES patients enrolled	Number of evaluable patients	Primary endpoint	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)	4-months PFS (%)	6-months PFS (%)	Median PFS (months)	6-months OS (%)	1-year OS (%)	2-year OS (%)	Median OS (months)	
NCT00070109	.	Trabectedin	CT single agent	01/01/2008	I/II ped sarcoma	<21	11	10	RR	0	0	1	9	0	10
EudraCT: 2005-003254-10	.	Oral Treosulfan	CT single agent	01/08/2009	II ES	7 to 39	21	21	DCR	0	0	1	20	0	5	0	0	1.8	52	2	.	6.4	
NCT01222767	1_11	Zalypsis® (PM00104)	CT single agent	01/12/2010	II ES	15 to 53	17	16	DCR	0	0	4	12	0	25	28.6	.	1.8	
NCT01610570	3_7	Mithramycin	CT single agent	01/05/2012	I/II ES	>1	8	8	DCR	0	0	0	8	0	0	.	.	<2	
NCT00998361	.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation From HLA Compatible Donor	HDC + allo-BMT	01/06/2009	II ES strata	6 to 22	10	10	OS	43	.	.	
NCT01804634 +	1_3	Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical BMT	HDC + allo-BMT	01/02/2013	II ped	5 to 26	4	4	OS	3	1	0	0	10	.	.	.	14.6	
EudraCT: 2012-000616-28 *	>2	Linsitinib	IGFR inhibitor	01/04/2014	II ES	>18	16	14	Metabolic and histologic response	0	0	7	7	0	50	.	.	1.3	.	.	.	7.1	
NCT00923351* +	.	Vaccine and R-hIL-7	Immunotherapy	01/06/2007	II ES strata	1 to 35	21	6	OS	30	
NCT00902044	3	Her2 Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells	Immunotherapy	01/02/2010	I/II ES strata	7 to 30	1	1	Tox/RR	0	0	0	1	0	0	5	
None*	1_2	Expanded Activated Haploidentical Natural Killer Cell Infusions	Immunotherapy	01/08/2015	II ped	5 to 17	2	2	DCR	0	1	1	0	
NCT01241162	3	Dendritic Cell Vaccine With or Without Gemcitabine	Immunotherapy + CT	01/02/2011	I/II ped	<18	2	1	DCR	0	0	0	1	0	0	
NCT00464620	.	Dasatinib	MTKI	01/05/2007	II sarcoma	>13	17	17	DCR	0	1	0	16	6	6	6	6	1.9	.	.	7	.	
NCT02048371* +	>1	Regorafenib	MTKI	01/07/2014	II ES	>18	30	28	PFS	0	3	18	7	11	75	73	.	3.6	
NCT02243605* +	1_7	Cabozantinib-s-malate	MTKI	01/12/2014	II bone sarcoma	13 to 74	45	33	DCR	0	9	10	14	27	58	.	24	
NCT01830153	.	Everolimus	mTOR inhibitor	01/04/2010	II sarcoma	>18	2	2	PFS	0	0	1	1	0	
NCT01286987	.	Talazoparib	PARP inhibitor	01/01/2011	I/II ES strata	>18	14	12	DCR	0	0	3	9	0	25	
NCT01583543	1_8	Olaparib	PARP inhibitor	01/05/2012	II ES	>18	12	12	RR	0	0	4	8	0	33	85	35	5.7	
NCT02454972*	>2	Lurbinectedin	Transcription inhibitor	01/11/2015	II ES	18 to 74	28	28	DCR	0	4	12	12	14	57	.	.	2.8	
NCT01962103	.	Weekly Nab-paclitaxel	CT single agent	01/12/2013	I/II ped	2 to 17	13	12	Tox/RR	1	1	3	7	17	42	
NCT01061840 +	.	Part 1 Vigil immunotherapy Part 2 Vigil in combination with irinotecan and temozolomide	Immunotherapy + CT	01/05/2017	I, 3y-FUP ES	>2	13	13	OS	0	1	8	4	8	69	.	.	.	75	73	4	24	

Number/ID	Number previous line	Intervention	Pharmaceutical class	Study start	Trial phase	Age (years)	Number of ES patients enrolled	Number of evaluable patients	Primary endpoint	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)	4-months PFS (%)	6-months PFS (%)	Median PFS (months)	6-months OS (%)	1-year OS (%)	2-year OS (%)	Median OS (months)
NCT00101270	1_3	Oxaliplatin + Irinotecan	CT combo	01/03/2005	I ped	<21	1	1	Tox	0	0	0	1	0	0
NCT00321581		Cedinarib	MTKI	01/05/2006	I ped	8 to 18	3	3	Tox	0	1	0	2
NCT00428272		Lexatumumab	Anti-TRAIL-R2 (DR5, APO-2) mAb	01/12/2006	I ped	2 to 21	4	4	Tox	0	0	0	4
NCT00776867		Perifosine	AKT-PI3K inhibitor	01/10/2008	I ped	<21	1	1	Tox	0	0	0	1	0
NCT00786669		Bevacizumab to VOIT Regimen (Vincristine, Oral Irinotecan and Temozolomide)	CT combo + anti-VEGFR	01/10/2008	I ped	<30	2	2	Tox	1	1	0	0
NCT00927966		Figitumumab + Everolimus	Anti-IGFR + mTOR inhibitor	01/07/2009	I ped	>18	1	1	Tox	0	1	0	0
NCT00929903		Pazopanib	MTKI	01/07/2009	I ped	3 to 24	3	3	Tox	0	0	0	3	0
NCT01132911		Vorinostat and Bortezomib	HDAC + proteasome inhibitor	01/01/2010	I ped	<22	2	2	Tox	0	0	0	2	0
NCT01154816		Alisertib	AURORA inhibitor	01/10/2008	I ped	3 to 21	5	5	Tox	0	0	0	5	0
NCT01184274		Pracinostat	HDAC inhibitor	01/09/2010	I ped	<18	4	4	Tox	0	0	1	3	0
NCT01273090		Imetelstat Sodium	Telomerase inhibitor	01/05/2011	I ped	3 to 22	6	6	Tox	0	1	0	5
NCT01353625*		Oral CC-115	mTOR/DNA-PK inhibitor	01/04/2011	I expansion ES strata	>18	10	10	Tox/RR	0	0	2	8	0	20
NCT01431534		Ridaforolimus	mTOR inhibitor	01/01/2012	I ped	8 to 17	3	3	Tox	0	0	0	3	0
NCT01431547		Dalotuzumab +/- Ridaforolimus	Anti-IGFR +/- mTOR inhibitor	01/02/2012	I ped	3 to 17	7	6	Tox	0	1	0	5
NCT01453283		Trabectedin	Transcription inhibitor	01/06/2008	I ped	8 to 16	1	1	Tox	0	0	0	1	0
NCT01709435		Cabozantinib S-Malate	MTKI	01/11/2012	I ped	4 to 18	4	4	Tox	0	0	1	3	5.2	.	.	.	9.8
NCT01748721		MORAb-004	Anti-endosialin mAb	01/11/2013	I ped	3 to 21	5	4	Tox	0	0	0	4
NCT02171260		Eribulin Mesylate	CT single agent	01/07/2014	I ped	3 to 17	4	4	Tox	0	1	0	3

Tableau 1 : Résultats des 60 essais de phase-I/II complètement ou partiellement publiés incluant une analyse spécifique des patients souffrant de sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire.

* Essais partiellement publiés; + : Résultats d'essais de phase-I/II conclus comme positifs. Taux de réponse RR = CR + PR; Taux de contrôle de la maladie DCR = CR + PR + SD. Le RR et DCR n'ont pas été calculés si moins de 10 patients ont été analysés. MAb : anticorps monoclonal. Tox : toxicité. PFS : survie sans progression. OS : survie globale. CT : chimiothérapie. Combo : combinaison. Single agent : monothérapie. Ped : essais pédiatrique. HDC : chimiothérapie haute-dose. BMT : transplantation de moelle osseuse / allogreffe. MTKI : multi-tyrosine kinase inhibiteur. *En orange : partie I des essais de phase-I ayant inclus des patients avec sarcome d'Ewing.*

DISCUSSION

Alors que le nombre de nouveaux médicaments en oncologie a considérablement augmenté ces dernières années, les méthodes d'évaluation de leur efficacité par des essais de phase-II méritent réflexion, surtout dans des pathologies rares comme le sarcome d'Ewing. Ces essais impacteront l'introduction de ces thérapeutiques dans les essais de phase-III avec pour objectif d'augmenter la survie des patients atteints d'EW et/ou de diminuer le poids des traitements actuels de 1^{ère} ligne. L'amélioration de la connaissance des mécanismes biologiques sous-tendant les EW ces dernières années, réduit l'appréhension à utiliser des traitements ciblant les mécanismes spécifiques de l'oncogenèse du EW.

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature en suivant la méthode PRISMA et disséqué les études de phase-I/II d'efficacité, testant de nouvelles thérapeutiques dans les EW en rechute ou réfractaires et ouvertes sur la période 2005-2018. Les 146 études de phase-II identifiées et leur analyse détaillée, nous a permis de mettre en évidence des éléments de discussion pour la construction de futures études de phase-II dans les EW en rechute ou réfractaires.

Notre étude comporte plusieurs points forts. Elle couvre une large période (2005-2018), plus récente que la précédente étude sur ce sujet (1990-2010) (1). Nous avons maximisé son exhaustivité, en choisissant une période couverte par la législation de 2005 (20) rendant l'enregistrement des études cliniques systématique, par l'utilisation de critères de recherche élargis, et en croisant les données de plusieurs registres d'essais cliniques et les données de sites de publication des résultats. L'étude et l'analyse de tous les essais quel que soit l'état d'avancement et le statut de publication permet, de plus, une analyse de la répartition spatio-temporelle des études de phase-I/II sur ces 13 dernières années, en minimisant les biais de publication. Ces forces sont contrebalancées par une hétérogénéité dans la disponibilité des données recueillies, en particulier pour les essais non publiés (matériels et méthodes, hypothèses, rationnel souvent manquants) et pour les essais non spécifiques aux EW incluant des EW au sein d'autres types de tumeurs.

Le premier constat a été une nette augmentation du nombre d'essais de phase-II et -I/II disponibles dans cette indication, passant de 8,3 essais par an pour la période 2005-2013 à

14,4 essais par an pour la période 2014-2018, témoignant probablement d'une plus grande disponibilité de nouveaux médicaments. Cependant, certaines périodes ont été marquées par de nombreux essais redondants d'un type de molécule (10 essais indépendants testant des anti IGF1/IGFR entre 2008-2010 ; 10 essais indépendants testant des « checkpoints inhibiteurs » entre 2015 et 2017), pour conclure à des résultats considérés comme négatifs en terme d'efficacité. Une réflexion pour rationaliser le développement de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses dans des populations de plus faible nombre, telle que la population pédiatrique, existe dans le cadre de la plateforme européenne et la plateforme ACCELERATE (19) et au sein des groupes experts internationaux (2,84,85) prônant une meilleure communication entre les cliniciens, les universitaires, et les compagnies pharmaceutiques. Une première déception est venue du nombre de patients inclus dans ces études (930 patients inclus dans les études publiées soit 71 patients par an) et cela malgré des collaborations nationales et internationales accrues entre experts adultes et pédiatriques en oncologie (2,84,85). La deuxième déception a été le peu d'efficacité observée dans ces essais, avec parmi les 60 essais publiés, un taux de réponse RR (CR+PR) de seulement 10% et 20% de maladies stables. Uniquement onze études sur 60 publiées ont été considérées comme positives.

Les critères d'inclusions dans les essais de phase-I/II dans les sarcomes d'Ewing réfractaires ou récidivants

Concernant le nombre de patients inclus, au vu de la population mondiale actuelle de 6 milliards d'humains, avec une incidence du EW estimée à 2 cas par million d'habitant (1), et un taux de 1^{ères} rechutes de 30%, un minimum de 3000 patients par an devraient théoriquement pouvoir participer à des études de phase-II. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette situation de sous-inclusion dans les essais de phase-II pour les patients atteints d'EW en rechute ou réfractaires.

L'accès à ces essais était très variable géographiquement. Bien que le plus souvent multicentriques (2/3), seulement 30% des essais étaient internationaux, dont la moitié recrutant uniquement aux Etats-Unis. L'adressage national ou international pour la participation des patients reste limité pour les essais de phase-II (85) et dépend de la perception par les cliniciens du bénéfice d'une participation à ce type d'essais, mais aussi des facilités d'accès pour les patients à l'information et aux centres experts où ces études sont ouvertes. Des initiatives à l'échelle nationale et internationale avec les concours des politiques

de santé sont en cours de mise en place (85–87). La sous-participation aux essais thérapeutiques de la population « adolescents et jeunes adultes (AJA) », tranche d'âge correspondant à l'épidémiologie du diagnostic et des rechutes dans cette pathologie, reste également un problème majeur (88,89) avec différentes variables explicatives dont l'âge à l'inclusion dans les essais. En effet, l'âge comme critère d'inclusion reste un frein à la participation de ces patients dans notre étude, comme observé dans d'autres cancers de la population AJA (90,91). Dans la littérature, l'âge à la rechute des patients avec un EW est compris entre 15 et 19 ans (92–94). Dans la base de données de l'essai enfant/adulte l'Euro-EWING99, sur les 1472 premières rechutes enregistrées, l'âge médian à la rechute était de 17,6 ans (extrêmes 1,1-56,5 ans), avec 90% de la population en 1^{ère} rechute entre 7,9 et 38,4 ans et 16% de cette population ayant moins de 12 ans. Les deux essais de phase-II/III autorisaient la participation de toute la tranche d'âge de la population en rechute, mais seulement 12% des essais de phase-II et -I/II avaient des critères d'inclusion correspondant à l'épidémiologie de 90% des premières rechutes d'EW (autorisant l'inclusion de la tranche d'âge 7.5-38.4 ans) .

Le travail collaboratif effectué par les groupes d'experts des AJA et des sarcomes osseux à l'échelle nationale et internationale (InterSARC en France et EuroEWING consortium et EEC à l'international) a pu participer à l'émergence d'essais de phase-II et -II/III conjoints pédiatriques et adultes ces dernières années (84,90,95,96). Mais le problème d'un accès plus précoce à ces médicaments dès les phases-I ou -I/II ou -II adultes demeure pour la population pédiatrique tout comme pour les patients atteints de sarcomes quel que soit leur âge. Dans cette revue, 14 études de phase-II pédiatriques ont été mises en place alors que le traitement était déjà testé chez les adultes. Cette situation pourrait changer dans les années à venir, avec l'aide de tous les acteurs du développement des nouveaux médicaments plaidant pour l'inclusion des adolescents à partir de 12 ans dans les essais précoces adultes dès la phase-I, quand cela est approprié en terme d'épidémiologie de la tumeur ou de mécanismes d'actions des médicaments, tant au niveau Européen (groupe Fostering Age Inclusive Research « FAIR » trial de la plateforme européenne ACCELERATE soutenu par l'agence Européenne du médicament) qu'au niveau transatlantique (recommandations de la FDA) (19,85,96,97). Au vu de l'épidémiologie des rechutes d'EW, l'inclusion des patients à partir de 12 ans dans les essais adultes précoces permettrait un accès à ces essais pour la majorité de la population en rechute d'EW et un accès plus précoce pour la population pédiatrique. 16% des rechutes d'EW se produisent chez des enfants de moins de 12 ans, pour lesquels 30% des essais thérapeutiques précoces n'étaient pas ouverts dans notre recherche. Néanmoins, l'accès

des patients même adultes souffrant d'une rechute d'EW reste à améliorer. En effet, la majorité des phases-I/II permettant l'inclusion d'EW étaient pédiatriques, la majorité des essais de phase-I adultes ne permettaient pas l'inclusion des EW et des sarcomes, en raison d'une fréquence moindre de cette pathologie par rapport aux autres pathologies tumorales de l'adulte comme les carcinomes. Avec l'émergence en oncologie adulte de « basket trials » de phase-I/II, comportant une cohorte par pathologie tumorale, la présence d'une cohorte EW ou au moins d'une cohorte sarcome devrait être envisagée afin d'améliorer l'inclusion de patients porteurs de ces tumeurs plus rares, avec évidemment la possibilité d'inclure les adolescents dans les études adultes. Pourrait se discuter aussi une cohorte « tumeurs pédiatriques ».

Le critère d'inclusion « maladie mesurable selon les critères RECIST » (82) (lésion extra-osseuse de plus d'un centimètre) à l'imagerie standard (TDM et/ou IRM), justifié par l'utilisation du taux de réponse RR comme critère principal d'évaluation de l'efficacité thérapeutique (82% des essais), a sélectionné les patients incluables. En effet, ce critère exclut les patients avec une maladie non mesurable comme les patients présentant un envahissement médullaire, des maladies purement osseuses sans masse des parties molles, ou les atteintes micronodulaires pulmonaires, dont la maladie reste évaluable, parfois uniquement avec des techniques tel que le PET-FDG. Il exclut aussi les patients au statut de minimum tumoral avec une maladie non visible, mais possiblement quantifiable biologiquement. Or, le rôle du PET-FDG (98,99) et du suivi de maladie résiduelle dans le sang dans l'évaluation de la réponse tumorale, de la survie, et son efficacité dans le dépistage précoce des rechutes, est encore à l'étude dans le EW. Des résultats pourraient être obtenus à partir des études ancillaires de certains protocoles de phase-II pour les patients avec un EW en rechute (ex. rEECUr, EudraCT: 2014-000259-99). Avec les nouvelles thérapeutiques actuelles, thérapie ciblée et immunothérapie, ou des modalités de chimiothérapie différentes (métronomique), il est possible que l'action d'un médicament ne soit pas la même sur une maladie dite « bulky » et une maladie résiduelle minime. Dans ce cas le RR comme critère de jugement principal de l'efficacité du traitement testé, ne serait pas un marqueur suffisant pour évaluer l'efficacité d'un médicament, et pourrait aboutir à une absence de développement du médicament sans évaluation optimale.

De plus, si au diagnostic le RR sous chimiothérapie dans une maladie localisée, mesuré en trois dimensions par RECIST (mais pas en une dimension) est corrélé à la survie (100) aucune étude n'a été menée chez les patients avec un EW métastatique/en rechute/réfractaire quelque soit la thérapie utilisée. Les données dans notre revue ne semblent pas en faveur d'une corrélation en RR et survie pour les rechutes d'EW. Le fait que la réponse tumorale

puisse être interprétée comme un marqueur de meilleure survie doit donc être interprété avec précaution. Dans le cas d'études portant sur des thérapies ciblées, comme les anti-IGFR, les réponses thérapeutiques même spectaculaires étaient fréquemment suivies d'une progression tumorale rapide après quelques semaines/mois (24,35). Le problème est le même avec les critères iRECIST mis en place en 2017 pour l'évaluation des réponses à l'immunothérapie, prenant en compte la possibilité d'augmentation du volume tumoral sans progression tumorale, en raison d'une infiltration des cellules immunitaires (83). A notre connaissance, il n'existe pas de corrélation entre le RR selon les critères iRECIST et le taux de survie dans les EW.

L'utilisation de la SSP comme critère de jugement principal présenterait l'avantage d'être utilisable quelle que soit la présentation de la rechute (maladie mesurable, évaluable ou résiduelle minime) et son moyen d'évaluation (radiologie conventionnelle, PETscan ou suivi biologique de maladie résiduelle) et pourrait être un meilleur marqueur de survie globale que le RR. Depuis 2008, les groupes d'experts en sarcome osseux recommandent d'utiliser la SSP comme meilleur outil de mesure de l'efficacité dans les études de phase-II chez les patients souffrant de ces tumeurs (19,85,96,97). Nous n'avons pas constaté d'augmentation de l'utilisation de la SSP comme critère de jugement principal après 2009 contrairement à ce qui avait été observé dans l'ostéosarcome (90). L'inconvénient de l'utilisation de la SSP comme critère de jugement principal est la nécessité d'un suivi d'essai plus long, auquel s'ajoute l'absence de consensus quant au délai d'évaluation (de 4 à 12 mois dans les études de phase-II analysées). Un critère de jugement combinant la SSP et le RR pourrait être un bon compromis pour évaluer un traitement dans un essai de phase-II de EW et a été utilisé dans une l'essai mono-bras adolescent/adulte CABONE (NCT02243605) partiellement publiée (74).

Les designs des essais de phase-I/II dans les sarcomes d'Ewing réfractaires ou récidivants

Quels que soient les critères d'efficacité utilisés, le design de l'essai est primordial pour conclure à l'efficacité ou non d'un traitement.

Les essais mono-bras, largement majoritaires dans les phases-II pour les patients avec un EW réfractaire ou récidivant (88%), requièrent une grande fiabilité de la situation de départ et une bonne estimation de l'efficacité attendue du traitement pour générer des hypothèses statistiques correctes (H0 et H1) et conclure de façon adaptée. Or, nous avons constaté une

hétérogénéité des hypothèses H0 et H1 dans les études analysées, qui a mené selon les études à des conclusions différentes et contradictoires pour des résultats de RR et SSP semblables. Malgré la connaissance et la plus grande simplicité de méthodologie des études en simple bras, les conséquences des erreurs de calculs des hypothèses semblent peu connues. Ainsi une erreur absolue de 5% dans le taux de réponse au traitement attendu, peut en réalité mener à un taux de faux positif de 30%, alors que l'on s'attendrait à 10% (101). L'utilisation du SSP pourrait accroître cette marge d'erreur dû au manque de données dans la littérature. L'absence d'hypothèse H0 fiable et standardisée, la grande hétérogénéité des populations des études de phase-II dans le EW (pathologie réfractaire ou en rechute, première ou multiples rechutes, tumeur localisée ou métastatique, volume important ou maladie résiduelle non mesurable) et l'absence d'un traitement de référence dans les rechute d'EW plaident en faveur de l'utilisation d'études randomisées plutôt que mono-bras.

Dans cette revue, seulement 5% des essais étaient des essais multi-bras randomisés. La présence d'un bras contrôle dans des essais randomisés, permet de s'affranchir de données historiques non fiables, mais nécessite une population d'étude plus grande. Cependant, ce problème de taille de population d'étude dans le cadre de tumeurs rares se pose d'avantage dans les études de phase-III que dans celles de phase-II (102). Le choix du bras contrôle est important et dépend de la question posée : efficacité intrinsèque d'un traitement versus placebo, apport d'un traitement versus ou en addition à un traitement standard. Actuellement, dans les premières rechutes de sarcome d'EW bien que la chimiothérapie soit habituellement utilisée, le traitement de référence n'est pas défini, et aucun traitement de référence n'existe pour les rechutes ultérieures.

L'essai en cours de phase-II/III randomisé rEECur a pour objectif de répondre à la question de la chimiothérapie de référence dans les EW réfractaires ou en rechute, grâce à un design MAMS (multi-arm/multi-stage, EudraCT: 2014-000259-99). L'absence de chimiothérapie de référence en seconde ligne pour les rechutes d'EW pourrait expliquer la stabilité du nombre d'essais de phase-II portant sur des chimiothérapies ces dernières années, ainsi que le faible nombre d'études randomisées portant sur l'addition de nouveau médicament à des chimiothérapies de seconde ligne (une seule identifiée, NCT02511132). Deux essais testaient un nouveau médicament contre placebo (ex. REGOBONE NCT02389244, NCT02048371) dans une population adulte et adolescente. L'utilisation du double aveugle diminuerait le biais de surestimation de progression tumorale dans le bras de contrôle. Dans ces situations, le design avec cross-over en cas de progression permet d'administrer le nouveau traitement aux

patients ne l'aillant pas encore reçu et pourrait rendre ces études plus acceptables pour les cliniciens, les patients et les comités d'éthique, particulièrement attentifs lorsque des populations pédiatriques sont recrutées. Le succès de cette stratégie pour montrer l'efficacité d'un nouveau médicament en phase-II dans l'ostéosarcome a été présenté en 2018 à l'ASCO (REGOBONE NCT02389244 ; (103)). Cependant, le recours à ce type d'essai en cross-over, pourrait compromettre la capacité de l'essai à prouver un bénéfice sur la survie globale.

Résultats décevants des essais de phase-II dans les sarcomes d'Ewing réfractaires ou récidivants

Les résultats en matière d'efficacité des traitements testés publiés sont décevants. Globalement, la majorité des patients progressaient à la 1^{ère} évaluation (70%) quel que soit le traitement testé. Le RR était seulement de 10%, inférieur au RR précédemment décrit (17%) dans une étude où le nombre d'essais testant immunothérapies et thérapies ciblées était moindre (77% et 55%, respectivement) (1). La réponse d'efficacité la plus fréquemment observée était une stabilisation de la maladie pour 20% des patients. Finalement, la moitié des 60 essais publiés n'a montré aucune réponse (32/60 essais) et 11 ont conclu à un résultat positif (18%) avec un RR médian de 15% (7-30%), une SSP médiane de 4,5 mois (1,3-10 mois) et une SG médiane de 16,6 mois (6,9-30 mois) (35,39,49,51,64,69,72-75) quelle que soit le type de thérapie utilisée. Néanmoins, bien que les RR en monothérapie étaient similaires quel que soit la classe de médicament testé (environ 6-9% ; chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie), les essais de traitement en combinaison montraient un RR doublé par rapport à une monothérapie (15% et 7%, respectivement) indépendamment du type de combinaisons. Les traitements en combinaison semblent plus prometteurs que les monothérapies dans le contrôle de la maladie, comme cela est connu de longue date avec la poly-chimiothérapie. Ceci corrobore les résultats d'études monocentriques menées dans des pays ayant parfois un accès réduit aux études internationales de phase-I/II (testant respectivement Irinotecan et Temozolomide; Vincristine, Irinotecan et Temozolomide; Irinotecan et Temozolomide; Irinotecan et Temozolomide). Celles-ci montrent un taux de réponse supérieur à 30% pour les EW réfractaires ou en rechute (93,94,104,105). Pour autant, comme aucune étude n'a testé de façon randomisée l'efficacité d'une bithérapie versus la monothérapie avec les mêmes molécules, nous ne pouvons l'affirmer.

Ces études de combinaisons thérapeutiques sont plus difficiles à mettre en place car le choix

de la dose initiale demeure incertain (106,107). Il est logique de supposer que dans le cadre d'une monothérapie, la toxicité d'un traitement est proportionnelle à la dose administrée. Ceci est différent concernant l'administration de combinaisons thérapeutiques. La relation entre la dose administrée et la toxicité demeure imprévisible (106,107). Dans la plupart des cas, la toxicité des médicaments cytotoxiques et des thérapies ciblées ne se chevauchent pas et la combinaison de ces molécules peut en théorie agir sur les voies de chimiorésistance sans augmenter la toxicité. Ceci à l'exception des médicaments agissant sur l'expression et la réparation de l'ADN comme les inhibiteurs de PARP associé à la chimiothérapie. Accompagner ces essais de combinaisons thérapeutiques d'études biologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semble nécessaire afin de définir les meilleures combinaisons et schéma d'administration.

Baser le développement d'un médicament ou d'une combinaison de médicaments sur un rationnel biologique est aussi important pour tenter de maximiser les chances de succès. Dans notre étude pour les essais informatifs (tous ceux publiés et 20% de ceux non publiés), le rationnel scientifique ou biologique était généralement centré sur le mécanisme général d'action des traitements ou sur les voies de signalisation dérégulées dans l'oncogenèse. Pour 17 essais publiés il existait un rationnel préclinique dans des modèles de sarcomes ou de sarcome d'Ewing spécifiquement (*in vivo* ou *in vitro*). Améliorer les connaissances biologiques et les données précliniques sur des modèles *in vitro* ou *in vivo* de EW devrait aider au développement de traitements plus efficaces dans les rechutes d'EW. Des initiatives comme celle du programme xénogreffe dérivée de patient de l'ITCC-P4 (<https://www.itccp4.eu/>) et les efforts de la communauté scientifique internationale travaillant sur l'EW (108) devraient aider à l'émergence de nouvelles molécules ciblant plus efficacement de nouvelles voies de l'oncogenèse du sarcome d'Ewing et à améliorer la survie des patients (2,5,95,109). Mais le problème des modèles *in vivo* non-immunodéprimés adaptés pour tester les immunothérapies reste entier dans le sarcome d'Ewing.

CONCLUSION

L'importante hétérogénéité dans la méthodologie des essais de phase-II pour les patients souffrant de sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute, et l'absence de données historiques, soulignent la nécessité d'optimiser le design des essais de phase-I/II dans cette indication en proposant des essais de phase-II internationaux, randomisés, incluant toutes les tranches d'âge, avec des critères de jugement principaux standardisés comme la survie sans progression plus ou moins associée au taux de réponse et basée sur une meilleure compréhension de la biologie du sarcome d'Ewing, un meilleur développement préclinique, une meilleure collaboration entre scientifiques, oncologues adultes et pédiatres, pouvoirs publics et industriels. L'accès plus précoce à des nouveaux médicaments dans le sarcome d'Ewing pourrait passer par des essais adultes/adolescents de phase-I/II avec une cohorte sarcome et/ou une cohorte pédiatrique. L'objectivation de l'efficacité d'une molécule ou combinaison de molécules par des essais en situation de multiples rechutes pourrait être attestée dans des essais randomisés versus placebo ou traitement standard avec possible cross-over. Finalement en 1^{ère} rechute, l'objectif devrait être d'augmenter la survie par des essais randomisés en combinaison avec la chimiothérapie ou le traitement standard.

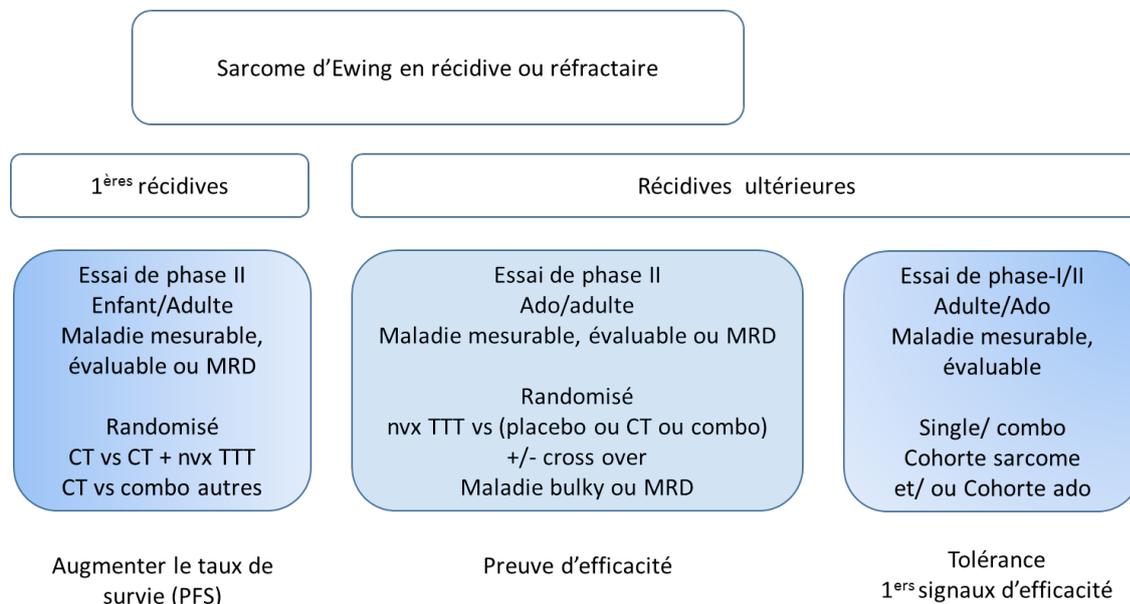


Figure 10: Propositions pour de futurs essais de phase-I/II chez les patients souffrant de sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire. CT : chimiothérapie, MRD : minimal residual disease, TTT : traitement, Combo : combinaison, Nvx : nouveaux

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* 27 janv 2012;2(1):5.
2. Kager L, Whelan J, Dirksen U, Hassan B, Anninga J, Bennister L, et al. The ENCCA-WP7/EuroSarc/EEC/PROVABES/EURAMOS 3rd European Bone Sarcoma Networking Meeting/Joint Workshop of EU Bone Sarcoma Translational Research Networks; Vienna, Austria, September 24-25, 2015. Workshop Report. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6:3.
3. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley M-C, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2015;33(27):3036-46.
4. Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J Clin.* avr 1972;22(2):95-8.
5. Machiela MJ, Grünewald TGP, Surdez D, Reynaud S, Mirabeau O, Karlins E, et al. Genome-wide association study identifies multiple new loci associated with Ewing sarcoma susceptibility. *Nat Commun.* 09 2018;9(1):3184.
6. Brasme J-F, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2014;32(18):1935-40.
7. Gaspar N, Desandes E, Orbach D, Marec-Berard P, Redini F, Brugieres L, et al. Évolution de la prise en charge des sarcomes de l'enfant et de l'adolescent. *Oncologie.* 1 avr 2016;18(4):216-29.
8. Le Deley M-C, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2014;32(23):2440-8.
9. Whelan J, Le Deley M-C, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 6 sept 2018;JCO2018782516.
10. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;61:128-36.
11. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2009;27(15):2536-41.
12. Ranft A, Seidel C, Hoffmann C, Paulussen M, Warby A-C, van den Berg H, et al. Quality of Survivorship in a Rare Disease: Clinicofunctional Outcome and Physical Activity in an Observational Cohort Study of 618 Long-Term Survivors of Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2017;35(15):1704-12.
13. Marina NM, Liu Q, Donaldson SS, Sklar CA, Armstrong GT, Oeffinger KC, et al.

- Longitudinal follow-up of adult survivors of Ewing sarcoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 juill 2017;123(13):2551-60.
14. Lin AY, Hall ET. Second malignancies in Ewing sarcoma survivors. *Cancer*. 15 oct 2017;123(20):4075.
 15. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2008;51(3):334-8.
 16. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3997-4002.
 17. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4354-62.
 18. Pearson AD, Heenen D, Kearns PR, Goeres A, Marshall LV, Blanc P, et al. 10-year report on the European Paediatric Regulation and its impact on new drugs for children's cancers. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):285-7.
 19. Gaspar N, Marshall LV, Binner D, Herold R, Rousseau R, Blanc P, et al. Joint adolescent–adult early phase clinical trials to improve access to new drugs for adolescents with cancer: proposals from the multi-stakeholder platform—ACCELERATE. *Ann Oncol*. 1 mars 2018;29(3):766-71.
 20. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 16 sept 2004;351(12):1250-1.
 21. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4:1.
 22. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*. 1 févr 2016;352:i157.
 23. Pérez-Martínez A, de Prada Vicente I, Fernández L, González-Vicent M, Valentín J, Martín R, et al. Natural killer cells can exert a graft-vs-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Exp Hematol*. nov 2012;40(11):882-891.e1.
 24. Juergens H, Daw NC, Georger B, Ferrari S, Villarroel M, Aerts I, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2011;29(34):4534-40.
 25. Michelagnoli M, Whelan J, Forsyth S, OTIS Trial Management Group, Site Investigators. A phase II study to determine the efficacy and safety of oral treosulfan in patients with advanced pre-treated Ewing sarcoma ISRCTN11631773. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2015;62(1):158-9.
 26. Baruchel S, Pappo A, Krailo M, Baker KS, Wu B, Villaluna D, et al. A phase 2 trial of trabectedin in children with recurrent rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mars 2012;48(4):579-85.
 27. 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;17(3):321.

28. McGregor LM, Stewart CF, Crews KR, Tagen M, Wozniak A, Wu J, et al. Dose escalation of intravenous irinotecan using oral cefpodoxime: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2012;58(3):372-9.
29. Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chuk MK, Dombi E, Goodspeed W, et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2010;28(35):5174-81.
30. 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 Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 janv 2010;16(2):750-4.
31. 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*. avr 2014;61(4):636-42.
32. Merchant MS, Geller JI, Baird K, Chou AJ, Galli S, Charles A, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of lexatumumab in pediatric patients with solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2012;30(33):4141-7.
33. Schuetze SM, Wathen JK, Lucas DR, Choy E, Samuels BL, Staddon AP, et al. SARC009: Phase 2 study of dasatinib in patients with previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *Cancer*. 15 mars 2016;122(6):868-74.
34. DuBois SG, Krailo MD, Lessnick SL, Smith R, Chen Z, Marina N, et al. Phase II study of intermediate-dose cytarabine in patients with relapsed or refractory Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2009;52(3):324-7.
35. Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, Okuno SH, Schuetze SM, Paccagnella ML, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase I expansion cohort study. *Lancet Oncol*. févr 2010;11(2):129-35.
36. 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*. févr 2013;60(2):237-41.
37. Tap WD, Demetri G, Barnette P, Desai J, Kavan P, Tozer R, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1849-56.
38. Malempati S, Weigel B, Ingle AM, Ahern CH, Carroll JM, Roberts CT, et al. Phase I/II Trial and Pharmacokinetic Study of Cixutumumab in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors and Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20 janv 2012;30(3):256-62.
39. Anderson PM, Bielack SS, Gorlick RG, Skubitz K, Daw NC, Herzog CE, et al. A phase II study of clinical activity of SCH 717454 (robatumumab) in patients with relapsed osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1761-70.
40. Kurzrock R, Patnaik A, Aisner J, Warren T, Leong S, Benjamin R, et al. A phase I study of weekly R1507, a human monoclonal antibody insulin-like growth factor-I receptor antagonist, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2010;16(8):2458-65.
41. Schöffski P, Adkins D, Blay J-Y, Gil T, Elias AD, Rutkowski P, et al. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or Ewing family of tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. oct 2013;49(15):3219-28.
42. Becher OJ, Millard NE, Modak S, Kushner BH, Haque S, Spasojevic I, et al. A phase I

study of single-agent perifosine for recurrent or refractory pediatric CNS and solid tumors. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178593.

43. Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, Weiss B, Cripe T, Geller J. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2013;60(9):1447-51.
44. 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*. mars 2012;69(3):635-42.
45. Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2015;33(15):1688-96.
46. Quek R, Wang Q, Morgan JA, Shapiro GI, Butrynski JE, Ramaiya N, et al. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2011;17(4):871-9.
47. Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3034-43.
48. 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*. avr 2013;14(4):371-82.
49. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, Reinke DK, Kuenkele K-P, Chawla SP, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2011;29(34):4541-7.
50. Muscal JA, Thompson PA, Horton TM, Ingle AM, Ahern CH, McGovern RM, et al. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADV0916). *Pediatr Blood Cancer*. mars 2013;60(3):390-5.
51. Bagatell R, Norris R, Ingle AM, Ahern C, Voss S, Fox E, et al. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2014;61(5):833-9.
52. Zorzi AP, Bernstein M, Samson Y, Wall DA, Desai S, Nicky D, et al. A phase I study of histone deacetylase inhibitor, pracinostat (SB939), in pediatric patients with refractory solid tumors: IND203 a trial of the NCIC IND program/C17 pediatric phase I consortium. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2013;60(11):1868-74.
53. Jones RL, Ferrari S, Blay JY, Navid F, Lardelli P, Alfaro V, et al. A Phase II multicenter, open-label, clinical and pharmacokinetic trial of PM00104 in patients with advanced Ewing Family of Tumors. *Invest New Drugs*. févr 2014;32(1):171-7.
54. Krishnadas DK, Shusterman S, Bai F, Diller L, Sullivan JE, Cheerva AC, et al. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma. *Cancer Immunol Immunother CII*. oct 2015;64(10):1251-60.
55. Thompson PA, Drissi R, Muscal JA, Panditharatna E, Fouladi M, Ingle AM, et al. A phase I trial of imetelstat in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's

- Oncology Group Phase I Consortium Study (ADVL1112). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 déc 2013;19(23):6578-84.
56. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(6):620-9.
 57. Frappaz D, Federico SM, Pearson ADJ, Gore L, Macy ME, DuBois SG, et al. Phase I study of dalotuzumab monotherapy and ridaforolimus-dalotuzumab combination therapy in paediatric patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2016;62:9-17.
 58. Chuk MK, Aikin A, Whitcomb T, Widemann BC, Zannikos P, Bayever E, et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of a 24-hour infusion of trabectedin (Yondelis®, ET-743) in children and adolescents with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* nov 2012;59(5):865-9.
 59. Choy E, Butrynski JE, Harmon DC, Morgan JA, George S, Wagner AJ, et al. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer.* 5 nov 2014;14:813.
 60. Grohar PJ, Glod J, Peer CJ, Sissung TM, Arnaldez FI, Long L, et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in children and adults with refractory Ewing sarcoma and EWS-FLI1 fusion transcript. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2017;80(3):645-52.
 61. 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.* mars 2015;62(3):440-4.
 62. Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, Liu X, Kim A, Bernhardt MB, et al. A phase I study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* août 2018;65(8):e27077.
 63. Norris RE, Fox E, Reid JM, Ralya A, Liu XW, Minard C, et al. Phase 1 trial of ontuxizumab (MORAb-004) in children with relapsed or refractory solid tumors: A report from the Children's Oncology Group Phase 1 Pilot Consortium (ADVL1213). *Pediatr Blood Cancer.* mai 2018;65(5):e26944.
 64. Llosa NJ, Cooke KR, Chen AR, Gamper CJ, Klein OR, Zambidis ET, et al. Reduced-Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Solid Tumors in Pediatric and Young Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2017;23(12):2127-36.
 65. 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.* déc 2013;31(6):1602-8.
 66. Moreno L, Casanova M, Chisholm JC, Berlanga P, Chastagner PB, Baruchel S, et al. Phase I results of a phase I/II study of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent/refractory solid tumours: A collaboration with innovative therapies for children with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2018;100:27-34.
 67. Schafer ES, Rau RE, Berg S, Liu X, Minard CG, D'Adamo D, et al. A phase 1 study of eribulin mesylate (E7389), a novel microtubule-targeting chemotherapeutic agent, in children with refractory or recurrent solid tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1314). *Pediatr Blood Cancer.* août 2018;65(8):e27066.
 68. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*

2017;18(11):1493-501.

69. Yoon JH, Kwon MM, Park HJ, Park SY, Lim KY, Joo J, et al. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. *BMC Cancer*. 28 août 2014;14:622.
70. 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 J Am Soc Gene Ther*. sept 2009;17(9):1651-7.
71. EudraCT Number 2012-000616-28 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000616-28/results>
72. Ghisoli M, Barve M, Mennel R, Lenarsky C, Horvath S, Wallraven G, et al. Three-year Follow up of GMCSF/bi-shRNA(furin) DNA-transfected Autologous Tumor Immunotherapy (Vigil) in Metastatic Advanced Ewing's Sarcoma. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. août 2016;24(8):1478-83.
73. Kawamoto H, Oba MS, Hosono A, Ishida Y, Taga T, Kosaka Y, et al. Multicenter phase I/II trial of topotecan (T) and ifosfamide (I) combination as second-line therapy for pediatric solid cancer: Phase II results. *J Clin Oncol*. 20 mai 2013;31(15_suppl):10050-10050.
74. Cabozantinib in Patients With Advanced Osteosarcomas and Ewing sarcomas: a French Sarcoma Group (FSG)/ US National Cancer Institute phase II collab... | OncologyPRO [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Cabozantinib-in-Patients-With-Advanced-Osteosarcomas-and-Ewing-sarcomas-a-French-Sarcoma-Group-FSG-US-National-Cancer-Institute-phase-II-collaborative-study>
75. Steven Attia VB, Mayo Clinic J, Cancer Research and Biostatistics S, Stanford Cancer Institute S, Women' D-FCI and, s Hospital B, et al. A phase II trial of regorafenib (REGO) in patients (pts) with advanced Ewing sarcoma and related tumors (EWS) of soft tissue and bone: SARC024 trial results. 2 juin 2017 [cité 13 sept 2018]; Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/145288/abstract>
76. Therapy to Treat Ewing's Sarcoma, Rhabdomyosarcoma or Neuroblastoma - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00923351>
77. Georger B, Karski EE, Zwaan M, Casanova M, Marshall LV, DuBois SG, et al. A phase I/II study of atezolizumab in pediatric and young adult patients with refractory/relapsed solid tumors (iMATRIX-Atezolizumab). *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):10524-10524.
78. Fagioli F. Allogeneic stem cell transplantation from HLA identical donor in high-risk sarcoma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2010;28(15_suppl):9561-9561.
79. Munster PN, Mahipal A, Nemunaitis JJ, Mita MM, Paz-Ares LG, Massard C, et al. Phase I trial of a dual TOR kinase and DNA-PK inhibitor (CC-115) in advanced solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):2505-2505.
80. Davis KL, Fox E, Reid JM, Liu X, Minard CG, Weigel B, et al. ADVL1412: Initial results of a phase I/II study of nivolumab and ipilimumab in pediatric patients with relapsed/refractory solid tumors—A COG study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):10526-10526.
81. Meeting Library | Efficacy and safety of lurbinectedin (PM1183) in Ewing sarcoma: Final results from a phase 2 study. [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160677/abstract>
82. 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. janv 2009;45(2):228-47.

83. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-52.

84. Wilhelm M, Dirksen U, Bielack SS, Whelan JS, Lewis IJ, Jürgens H, et al. ENCCA WP17-WP7 consensus paper on teenagers and young adults (TYA) with bone sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2014;25(8):1500-5.

85. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: The SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2014;61(9):1551-7.

86. Pearson ADJ, Pfister SM, Baruchel A, Bourquin J-P, Casanova M, Chesler L, et al. From class waivers to precision medicine in paediatric oncology. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):e394-404.

87. Pearson ADJ, Herold R, Rousseau R, Copland C, Bradley-Garelik B, Binner D, et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2016;62:124-31.

88. Fern LA, Lewandowski JA, Coxon KM, Whelan J, National Cancer Research Institute Teenage and Young Adult Clinical Studies Group, UK. Available, accessible, aware, appropriate, and acceptable: a strategy to improve participation of teenagers and young adults in cancer trials. *Lancet Oncol*. juill 2014;15(8):e341-350.

89. Gaspar N, Fern L. Increasing Access to Clinical Trials and Innovative Therapy for Teenagers and Young Adults with Cancer - A Multiple Stakeholders and Multiple Steps Process. *Prog Tumor Res*. 2016;43:38-49.

90. Omer N, Le Deley M-C, Piperno-Neumann S, Marec-Berard P, Italiano A, Corradini N, et al. Phase-II trials in osteosarcoma recurrences: A systematic review of past experience. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;75:98-108.

91. ESMO | Press Release | paediatric cancer clinical trials | ESMO [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/adolescents-paediatric-cancer-clinical-trials-Vozy>

92. Ferrari S, Luksch R, Hall KS, Fagioli F, Prete A, Tamburini A, et al. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2015;62(6):994-9.

93. Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):1621-5.

94. Kurucu N, Sari N, Ilhan IE. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. févr 2015;32(1):50-9.

95. Strauss SJ, Anninga J, Baglio R, Baumhoer D, Behjati S, Bielack S, et al. Report from the 4th European Bone Sarcoma Networking meeting: focus on osteosarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 10 août 2018;8(1):17.

96. Chuk MK, Mulugeta Y, Roth-Cline M, Mehrotra N, Reaman GH. Enrolling Adolescents in Disease/Target-Appropriate Adult Oncology Clinical Trials of Investigational Agents. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 janv 2017;23(1):9-12.

97. Gore L, Ivy SP, Balis FM, Rubin E, Thornton K, Donoghue M, et al. Modernizing Clinical Trial Eligibility: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research Minimum Age Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2017;35(33):3781-7.

98. Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzala M, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer*

Inst Mex. févr 2016;18(2):189-95.

99. Bailly C, Leforestier R, Champion L, Thebaud E, Moreau A, Kraeber-Bodere F, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PloS One*. 2017;12(8):e0183841.
100. Aghighi M, Boe J, Rosenberg J, Von Eyben R, Gawande RS, Petit P, et al. Three-dimensional Radiologic Assessment of Chemotherapy Response in Ewing Sarcoma Can Be Used to Predict Clinical Outcome. *Radiology*. 2016;280(3):905-15.
101. Baey C, Le Deley M-C. Effect of a misspecification of response rates on type I and type II errors, in a phase II Simon design. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2011;47(11):1647-52.
102. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS, Halabi S. Design issues in randomized phase II/III trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2012;30(6):667-71.
103. Meeting Library | Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160683/abstract>
104. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2009;53(6):1029-34.
105. Palmerini E, Jones RL, Setola E, Picci P, Marchesi E, Luksch R, et al. Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma: an analysis in 51 adult and pediatric patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. juill 2018;57(7):958-64.
106. Nikanjam M, Liu S, Kurzrock R. Dosing targeted and cytotoxic two-drug combinations: Lessons learned from analysis of 24,326 patients reported 2010 through 2013. *Int J Cancer*. 1 nov 2016;139(9):2135-41.
107. Paller CJ, Bradbury PA, Ivy SP, Seymour L, LoRusso PM, Baker L, et al. Design of Phase I Combination Trials: Recommendations of the Clinical Trial Design Task Force of the NCI Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2014;20(16):4210-7.
108. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv79-95.
109. Moreno L, Pearson ADJ, Paoletti X, Jimenez I, Georger B, Kearns PR, et al. Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents - an ITCC perspective. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2017;14(8):497-507.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau descriptif des 146 essais de phase-I/II, -II et -II/III incluant des patients EW en rechute ou réfractaires retrouvés sur les cinq principaux registres internationaux et sur Pubmed.

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT00101270	Oxaliplatin and Irinotecan	Chimiothérapie combinaison	2005	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	24	1	21	USA
NCT00112463	Depsipeptide (Romidepsin)	Thérapie ciblée	2005	Terminé	RR/DCR	SSP + SG	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	40	40	18	80	USA
NCT00357500	Etoposide, Cyclophosphamide, Thalidomide, Celecoxib, and Fenofibrate	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2005	Terminé	RR/DCR	SSP + SG	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	101	0,5	21	USA
NCT00474760	CP-751,871	Immunothérapie	2005	Ouvert aux inclusions	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	48	65	12	63	USA UK
NCT00073983	Gemcitabine and Docetaxel	Chimiothérapie combinaison	2006	Terminé	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	54	13	77	USA
NCT00321581	AZD2171 Cedinarib	Thérapie ciblée	2006	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	33	21	8	18	USA
NCT00331643	Ixabepilone	Chimiothérapie seule	2006	Terminé	RR/DCR	SSP + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	120	1	35	USA
NCT00428272	HGS-ETR2	Immunothérapie	2006	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	36	30	2	21	USA
NCT00492141	Aerosol L9-NC and Temozolomide	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2006	Terminé	RR/DCR	Toxicité	1	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	40	10	10	80	USA
NCT00638898	Chimio HD avec Busulfan, Melphalan, Topotecan	Chimiothérapie combinaison	2006	Ouvert, fin des inclusions.	SG	DCR + SSP + toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	25	NR	0,5	40	USA
NCT01453283	Trabectedin	Chimiothérapie seule	2006	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	NR	12	8	17	USA
NCT00464620	Dasatinib	Thérapie ciblée	2007	Terminé	RR/DCR	SSP + SG	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	452	386	13	80	USA
NCT00470275	Cytarabine	Chimiothérapie seule	2007	Terminé	RR/DCR	Toxicité	4	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	20	10	0,5	30	USA
NCT00505713	Rexin-G	Immunothérapie	2007	Terminé	RR/DCR	Toxicité	NR	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	36	10	80	USA
NCT00520936	Pemetrexed	Chimiothérapie seule	2007	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	160	72	3	23	USA
NCT00563680	AMG 479	Immunothérapie	2007	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	45	38	16	80	USA Canada
NCT00642941	R1507	Immunothérapie	2007	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	180	317	18	74	USA
NCT00923351	Vaccination and R-hIL-7	Immunothérapie	2007	Terminé	SG	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	40	44	1,5	35	USA
NCT00070109	Trabectedin	Chimiothérapie seule	2008	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	50	1	21	USA Canada
NCT00516295	Vincristine Sulfate, Topotecan Hydrochloride, and Cyclophosphamide With or Without Bevacizumab	Chimiothérapie et immunothérapie	2008	Terminé	SSP	DCR	2	.	Oui	Oui 2 bras parallele	I/II	78	A	12	20	USA
NCT00560235	CP-751,871	Immunothérapie	2008	Ouvert aux inclusions	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	76	138	10	25	USA Europe UK
NCT00609141	IMC-A12	Immunothérapie	2008	Terminé	RR/DCR	Toxicité	1	.	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	48	34	1	21	USA Canada
NCT00617890	Robatumumab	Immunothérapie	2008	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	90	215	9	79	USA Europe UK Canada Australie NZL Coree Brazil Argentine Chili Peru Colombie Mexique
NCT00668148	IMC-A12 Cixutumumab	Immunothérapie	2008	Terminé	SSP	DCR + SSP + SG	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	185	113	12	80	USA Europe
NCT00767819	RAD001/ Everolimus	Thérapie ciblée	2008	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	4	RECIST	Non	Non 3 bras Paralleles	II	60	71	18	80	Europe
NCT00776867	Perifosine	Thérapie ciblée	2008	Terminé	Toxicité	DCR	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	38	1	21	USA
NCT00786669	Bevacizumab to VOIT Regimen (Vincristine, Oral Irinotecan, and Temozolomide)	Chimiothérapie et immunothérapie	2008	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	20	13	1	30	USA

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT00807261	Docetaxel and Fixed-Dose Rate Gemcitabine	Chimiothérapie combinaison	2008	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	II	30	NR	16	80	Coree
NCT01380275	Docetaxel and Irinotecan (DI)	Chimiothérapie combinaison	2008	Ouvert, inclusion en cours.	RR/DCR	.	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	35	NR	5	30	Coree
UMIN00001037	Topotecan/ifosfamide	Chimiothérapie combinaison	2008	Ouvert, inclusion en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	NR	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	1 a 30	AJA	1	18	Japon
EudraCT Number: 2005-003254-10	Treosulfan oral	Chimiothérapie seule	2009	Terminé	RR/DCR	SSP + SG	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	NR	21	7	39	UK
NCT00927966	RAD001 in Combination With CP-751,871	Thérapie ciblée et immunothérapie	2009	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	33	21	18	80	USA
NCT00929903	Pazopanib	Thérapie ciblée	2009	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	53	53	3	24	USA Canada
NCT00960063	Robatumumab (SCH 717454, MK-7454)	Immunothérapie	2009	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	65	4	1	21	USA
NCT00998361	Allogreffe HLA compatible	Chimiothérapie et immunothérapie	2009	Ouvert, inclusion en cours.	SSP	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	140	140	6	22	Europe
NCT01010672	Ridaforolimus	Thérapie ciblée	2009	Terminé	SSP	DCR	6	.	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	50	13	80	Japon
NCT01016015	Temsirolimus and Cixutumumab	Thérapie ciblée et immunothérapie	2009	Terminé	SSP	DCR + SG	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	54	178	16	80	USA
NCT01061840	Bi-shRNA-furin and Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GMCSF)	Thérapie ciblée	2009	Ouvert, fin des inclusions.	Toxicité	DCR + SSP	2	.	Oui	Non simple bras ouvert	II	100	NR	2	80	USA
NCT01259518	TriN2755	Thérapie ciblée	2009	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	48	NR	18	80	USA Europe
NCT00902044	Her2 Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells	Immunothérapie	2010	Ouvert aux inclusions	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	30	36	7	30	USA
NCT01132911	Vorinostat and Bortezomib	Thérapie ciblée combinaison	2010	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	5	NR	1	22	USA
NCT01141244	Temsirolimus, Irinotecan Hydrochloride, and Temozolomide	Chimiothérapie et therapie ciblée	2010	Terminé	RR/DCR	Toxicité	1	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	34	72	1	22	USA
NCT01154452	Vismodegib and Gamma-Secretase/Notch Signalling Pathway Inhibitor RO4929097	Thérapie ciblée combinaison	2010	Terminé	SSP	DCR + SG + toxicité	4	RECIST	Non	Oui 2 bras parallele	II	120	78	18	80	USA
NCT01184274	SB939	Thérapie ciblée	2010	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	30	18	1	18	Canada
NCT01222767	Zalypsis® (PM00104)	Chimiothérapie seule	2010	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	29	17	15	53	USA Europe
NCT01241162	Decitabine suivie d'un Cancer Antigen Vaccine	Chimiothérapie et immunothérapie	2010	Terminé	RR/DCR	DCR	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	15	19	1	18	USA
NCT01830153	RAD001/ Everolimus	Thérapie ciblée	2010	Terminé	SSP	DCR + SG	4	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	41	18	80	Coree
CTR/2011/07/001871	Thalidomide	Thérapie ciblée	2011	Terminé	RR/DCR	SG	1	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	20	NR	3	60	Inde
EudraCT Number: 2008-000364-16	Virus oncolytique CELYVIR	Immunothérapie	2011	Retrait	Toxicité	DCR	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	20	0,5	75	Europe
NCT01154816	Alisertib	Thérapie ciblée	2011	Terminé	RR/DCR	Toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	190	118	3	21	USA Canada
NCT01174537	New Castle Disease Virus (NDV)	Immunothérapie	2011	Retrait	SSP	.	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	30	0	3	75	Israel
NCT01273090	Imetelstat Sodium	Chimiothérapie seule	2011	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	45	34	3	22	USA Canada
NCT01286987	Talazoparib, a PARP Inhibitor	Thérapie ciblée	2011	Terminé	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	70	113	18	80	USA UK
NCT01294670	Vorinostat in Combination With Etoposide	chimiothérapie et therapie ciblée	2011	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	50	27	4	21	USA Canada
NCT01331135	Sirolimus	Thérapie ciblée	2011	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	NR	30	80	USA
NCT01353625	Oral CC-115	Thérapie ciblée	2011	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	120	119	18	80	USA Europe UK

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT01492673	Cyclophosphamide, Topotecan, and Bevacizumab	Chimiothérapie et immunothérapie	2011	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	10	9	0,5	21	USA Canada
NCT01518413	Sorafenib	Thérapie ciblée	2011	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	17	2	22	USA
ACTRN12612000533897	LDE225	Thérapie ciblée	2012	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	SSP	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	84	46	18	80	Asie
NCT01431534	Ridaforolimus	Thérapie ciblée	2012	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	NR	20	8	18	USA Europe UK
NCT01431547	Dalotuzumab Alone and With Ridaforolimus	Thérapie ciblée et immunothérapie	2012	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	60	21	3	17	USA Europe UK
NCT01583543	Olaparib	Thérapie ciblée	2012	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	24	12	18	80	USA
NCT01590069	Aerosol IL-2	Immunothérapie	2012	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	56	56	12	50	USA
NCT01610570	Mithramycin	Chimiothérapie seule	2012	Terminé	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	42	8	1	80	USA
NCT01614795	Cixutumumab and Temozolimus	Thérapie ciblée et immunothérapie	2012	Terminé	RR/DCR	SSP + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	92	46	1	30	USA
NCT01709435	Cabozantinib S-Malate	Thérapie ciblée	2012	Terminé	RR/DCR	SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	69	41	4	18	USA Canada
NCT01716689	Metronomic Oral Cyclophosphamide	Chimiothérapie seule	2012	Terminé	RR/DCR	SSP	4	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	28	24	1	21	Singapour
EudraCT Number: 2012-000616-28	Linsitinib (anti-IGFR/IR)	Thérapie ciblée	2013	Ouvert, inclusion en cours.	Réponse métabolique et histologique	SSP + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	40	16	18	80	Europe UK
NCT01748721	MORAb-004	Immunothérapie	2013	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	65	27	1	21	USA
NCT01804634	Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical BMT	Chimiothérapie combinaison	2013	Ouvert, inclusion en cours.	Toxicité	DCR + SSP + SG	2		Non	Non simple bras ouvert	II	20	20	5	26	USA
NCT01858168	Olaparib and Temozolomide	Thérapie ciblée combinaison	2013	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SG + toxicité	2	RECIST	Oui	Non 2 bras Paralleles	I/II	34	93	16	80	USA
NCT01896505	KPT-330	Thérapie ciblée	2013	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Oui 2 bras parallele	I/II	54	20	18	80	USA
NCT01924689	Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT	Immunothérapie	2013	Terminé	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	18	24	18	80	USA
NCT01962103	Weekly Nab-paclitaxel	Chimiothérapie seule	2013	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	105	107	0,5	17	USA Europe Canada
EudraCT Number: 2014-000259-99	Topotecan /cyclophosphamide ou Irinotecan/temozolomide ou Gemcitabine and docetaxel ou Ifosfamide seul	Chimiothérapie combinaison	2014	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	3	RECIST	Oui	Oui 4 bras	II/III	520	138	4	50	USA Europe UK
NCT01803152	Dendritic Cell Vaccine With or Without Gemcitabine	Chimiothérapie et immunothérapie	2014	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	56	NR	1	80	USA
NCT01956669	Pazopanib	Thérapie ciblée	2014	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	4	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	154	154	0,5	18	USA Canada
NCT02011126	Imetelstat Sodium	Chimiothérapie seule	2014	Retrait	RR/DCR	SSP + toxicité	4	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	110	0	0,5	30	USA
NCT02044120	Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide or Irinotecan	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2014	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	30	29	13	80	USA UK
NCT02048371	Oral Regorafenib	Thérapie ciblée	2014	Ouvert, inclusion en cours.	SSP	DCR	2	RECIST	Non	Oui contre placebo	II	150	NR	10	80	USA
NCT02076906	MR-guided High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)	Radiothérapie	2014	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	14	NR	0,5	30	USA
NCT02085148	Regorafenib	Thérapie ciblée	2014	Ouvert, inclusions en cours.	SG	DCR + SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	50	77	0,5	18	USA Europe

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT02100891	Haploidentical Transplant and Donor Natural Killer Cells	Chimiothérapie et immunothérapie	2014	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SG	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	20	20	1	80	USA
NCT02171260	Eribulin Mesylate	Chimiothérapie seule	2014	Terminé	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	94	3	17	USA
NCT02243605	Cabozantinib-s-malate	Thérapie ciblée	2014	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	85	90	12	80	Europe
NCT02389244	Regorafenib	Thérapie ciblée	2014	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG	6	RECIST	Non	Oui contre placebo	II	108	132	10	80	Europe
NCT02398058	Trabectedin Plus Olaparib	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2014	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	40	50	18	80	Europe
NCT02496520	Dendritic Cell-based Immunotherapy	Immunothérapie	2014	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	10	10	3	40	Europe
NCT02546544	Linsitinib	Thérapie ciblée	2014	Terminé	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	40	40	18	80	Europe UK
UMIN000012696	Personalized peptide vaccination + low dose Cyclophosphamide	Chimiothérapie et immunothérapie	2014	Terminé	SSP	DCR + SG + toxicité	NR	.	Non	Non simple bras ouvert	II	100	NR	18	80	Japon
NCT02301039	Anti-PD1 Antibody Pembrolizumab	Immunothérapie	2015	Ouvert, fin des inclusions.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	80	146	12	80	USA
NCT02304458	Nivolumab With or Without Ipilimumab	Immunothérapie combinaison	2015	Ouvert, inclusion en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	160	484	1	30	USA Canada
NCT02372006	Afatinib	Thérapie ciblée	2015	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	60	55	1	18	USA Europe UK Canada Australie
NCT02390843	Simvastatin With Topotecan and Cyclophosphamide	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2015	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	36	NR	1	29	USA
NCT02409576	Expanded , Activated Haploidentical Natural Killer Cell Infusions	Chimiothérapie et immunothérapie	2015	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	1	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	20	20	0,5	80	Singapour
NCT02454972	Lurbinectedin (PM01183)	Chimiothérapie seule	2015	Ouvert, inclusion en cours.	RR/DCR	SSP + SG	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	225	?	18	80	USA Europe UK
NCT02541604	Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody	Immunothérapie	2015	Ouvert, inclusion en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	100	90	1	30	USA Europe Canada Australie
NCT02574728	Sirolimus in Combination With Metronomic Chemotherapy	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2015	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	60	60	1	30	USA
UMIN000017967	Gemcitabine plus docetaxel	Chimiothérapie combinaison	2015	Terminé	RR/DCR	.	NR	.	Non	Non simple bras ouvert	II	10	NR	15	70	Japon
UMIN000020144	Irinotecan/ gemcitabine	Chimiothérapie combinaison	2015	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR	NR	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	1 a 40	toute	1	40	Japon
EudraCT Number: 2015-002584-41	Treosulfan Haute-Dose	Chimiothérapie seule	2016	Terminé	SSP	DCR + SG + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	35	35	1	25	Europe
NCT02536183	Lyso-thermosensitive Liposomal Doxorubicin and MR-HIFU	Chimiothérapie et RADIOTHERAPIE	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	4	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	34	NR	1	29	USA
NCT02581384	Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)	Radiothérapie	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	NR	25	0,5	21	USA
NCT02650401	RDX-101	Thérapie ciblée	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	190	80	2	22	USA Europe UK
NCT02657005	TK216	Thérapie ciblée	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	45	NR	10	80	USA

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT02689336	Erlotinib in Combination With Temozolomide	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	6	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	30	30	1	21	USA
NCT02702492	PAK4 and NAMPT (oral KPT-9274)	Thérapie ciblée combinaison	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	175	NR	18	80	USA Canada
NCT02736565	Pbi-shRNA™ EWS/FLI1 Type 1 LPX	Thérapie ciblée	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	22	4	8	80	USA
NCT02815995	Durvalumab and Tremelimumab	Immunothérapie combinaison	2016	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	II	NR	150	18	80	USA
NCT02945800	Nab-Paclitaxel and Gemcitabine	Chimiothérapie combinaison	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	72	72	12	30	USA
NCT02959164	Decitabine and Gemcitabine	Chimiothérapie combinaison	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	1	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	36	42	10	80	USA
NCT02982941	Enoblituzumab (MGA271)	Immunothérapie	2016	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	112	NR	1	35	USA
UMIN000021202	Gemcitabine and docetaxel	Chimiothérapie combinaison	2016	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR	NR	.	Non	Non simple bras ouvert	II	10	NR	13	75	Japon
EudraCT Number: 2016-003946-99	Nivolumab + Ipilimumab	Immunothérapie combinaison	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	98	26	18	80	Europe
NCT02511132	PART 1 Vigil immunotherapy PART 2 Vigil in combination with irinotecan and temozolomide	Chimiothérapie et immunothérapie et thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	SG	SG	2	.	Oui	Oui 2 bras parallele	II/III	62	22	2	80	USA
NCT02867592	Cabozantinib-S-Malate	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	II	110	146	2	30	USA
NCT02982486	Nivolumab Plus Ipilimumab	Immunothérapie combinaison	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	60	60	18	80	Israel
NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	II	568	1500	1	21	USA
NCT03190174	Nivolumab (Opdivo®) Plus ABI-009	Thérapie ciblée et immunothérapie	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	40	40	18	80	USA
NCT03210714	Erdafitinib	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA
NCT03213665	Tazemetostat	Thérapie ciblée	2017	Retrait	RR/DCR	SSP	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA
NCT03213678	PI3K/mTOR Inhibitor LY3023414	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	144	144	1	21	USA
NCT03213704	Larotrectinib	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA
NCT03220035	Vemurafenib	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA
NCT03233204	Olaparib	Thérapie ciblée	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT03245151	Lenvatinib in Combination With Everolimus	Thérapie ciblée combinaison	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	132	132	2	21	USA
NCT03245450	Eribulin Mesilate in Combination With Irinotecan Hydrochloride	Chimiothérapie combinaison	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	86	111	1	18	Europe
NCT03275818	Nab-paclitaxel	Chimiothérapie seule	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	61	61	0,5	80	Europe
NCT03277924	Sunitinib Plus Nivolumab	Thérapie ciblée et immunothérapie	2017	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	NR	75	18	80	Europe
NCT03282344	NKTR-214 in Combination With Nivolumab	Immunothérapie combinaison	2017	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	60	100	12	80	USA
EudraCT Number: 2017-001710-28	INCB059872 en mono ou bithérapie	Thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	215	nr	18	80	USA Europe
EudraCT Number: 2017-002641-29	INCB057643 seul ou bithérapie avec gemcitabine ou bithérapie avec paclitaxel	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	nr	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	420	nr	18	80	USA Europe
NCT03002805	CBT-1 [®] in Combination With Doxorubicin	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	46	NR	18	80	USA
NCT03159585	NY-ESO-1-specific T Cell Receptor (TCR) Affinity Enhancing Specific T Cell TAEST16001	Immunothérapie	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	20	NR	14	75	Chine
NCT03359005	Irinotecan and Temozolomide	Chimiothérapie combinaison	2018	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG	3	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	37	22	1	80	Chine
NCT03416517	Anlotinib and Irinotecan	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	II	22	22	3	18	Chine
NCT03441360	Eribulin Mesylate	Chimiothérapie seule	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	6	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	NR	30	1	18	USA
NCT03458728	Copanisib	Thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SG + toxicité	8	RECIST	Non	Non 2 bras Paralleles	I/II	130	130	0,5	21	USA Europe
NCT03462316	NY-ESO-1-specific T Cell Receptor (TCR) T Cell	Immunothérapie	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	8	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	20	NR	14	70	Chine
NCT03468075	Gemcitabine Plus Ascorbate	Chimiothérapie et thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + SG + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	NR	29	18	80	USA
NCT03478462	CLR 131	Thérapie ciblée et RADIOTHERAPIE	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	3	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	I/II	30	NR	2	21	USA
NCT03507491	Nab-paclitaxel in Combination With Gemcitabine	Chimiothérapie combinaison	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	2	.	Non	Non simple bras ouvert	I/II	24	NR	0,5	21	USA
NCT03514407	INCB059872	Thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	Toxicité	6	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	42	21	12	80	USA

Identifiant / référence publication	Intervention	Classe de traitement	Début des inclusions	Statut	Critères de jugement principal	Critères de jugement secondaire	Delai avant évaluation (mois)	Critères de réponse	Essais spécifiques EW	Randomisation	Phase	Echantillon prévu	Nombre patients inclus	Age min (Années)	Age max (Années)	Localisation
NCT03526250	Palbociclib	Thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	2	RECIST	Non	Non simple bras ouvert	II	49	49	1	21	USA
NCT03600649	SP-2577	Thérapie ciblée	2018	Ouvert, inclusions en cours.	RR/DCR	SSP + toxicité	1	RECIST	Oui	Non simple bras ouvert	I/II	50	NR	12	80	USA
UMIN000031004	Gemcitabine and docetaxel	Chimiothérapie combinaison	2018	Ouvert, inclusions en cours.	SSP	DCR + SG	NR	.	Non	Non simple bras ouvert	II	20	NR	10	70	Japon

Revue systématique des essais thérapeutiques de phase-I/II chez les patients porteurs d'un sarcome d'Ewing réfractaire ou en rechute : état des connaissances actuelles et pistes pour optimiser les futures recherches.

L'objectif de ce travail est d'analyser la méthodologie et les résultats des essais de phase-I/II incluant des patients souffrant de sarcomes d'Ewing (EW) en rechute ou réfractaires. **Méthodes :** Revue systématique des essais cliniques de phase-I/II enregistrés sur les 5 principaux registres d'essais cliniques internationaux ou référencés sur PubMed entre janvier 2005 et décembre 2018, utilisant le critère de recherche suivant : (Ewing sarcoma OR bone sarcoma OR sarcoma) AND (Phase-I or Phase-II). **Résultats :** 146 essais ont été identifiés, dont 77 essais de phase-I/II, 67 de phase-II et 2 de phase-II/III testant thérapie ciblée (34%), chimiothérapie (24%), immunothérapie (19%) ou une combinaison de ces différentes classes (23%). Le critère de jugement principal était le taux de réponse (RR) pour 116/146(79%), la survie sans progression (SSP) pour 23/146(16%) et la survie globale (SG) pour 4/146(3%). Les résultats étaient publiés pour 60 essais avec 930 patients EW inclus. Le RR était globalement décevant [9,6%; 15 réponses complètes (CR)=1,7%, 68 réponses partielles (PR)=7,9%], avec 32/60 essais (53%) ayant un RR = 0%. Une maladie stable (SD) était obtenue chez 175/863 patients (20%). La majorité des patients était en progression tumorale (PD) (n = 580/863; 67%). La SSP médiane était de 1,9 mois (extrêmes : 1,3-14,7 mois). La SG médiane était de 7,6 mois (extrêmes : 5-30 mois). Onze essais avaient des résultats considérés comme positifs. **Conclusion :** L'hétérogénéité de la méthodologie des essais est en faveur du développement d'essais de phase-II randomisés internationaux incluant toutes les tranches d'âge avec des critères de jugement principaux standardisés comme la SSP.

Mots clés : Sarcome d'Ewing, essais de phase-I/II, nouvelles thérapeutiques anti cancéreuses

Systematic review of phase-I/II trials enrolling refractory and recurrent Ewing sarcoma: actual knowledge and future directions to optimize the research.

Objectives: To analyze phase-II efficiency trials evaluating new treatments in refractory/relapsed Ewing sarcomas (ES) in order to better design future trials. **Methods:** We performed a systematic review of clinical trials registered on the five main international registries or referenced in PubMed, between 2005 and 2018, using the following criterion: (Ewing sarcoma OR bone sarcoma OR sarcoma) AND (Phase-I or Phase-II). **Results:** Among the 146 trials identified, 77 were phase-I/II trials, 67 phase-II trials and 2 phase-II/III trials evaluating targeted therapy (34%), chemotherapy (24%), immunotherapy (19%) or a combination of these 3 pharmaceutical classes (23%). Only 12% of Phase-I/II trials were appropriate in terms of age inclusion criteria for the epidemiology of ES recurrence. Primary outcome was mostly RR for 116/146 (79%), PFS for 23/146(16%) and OS for 4/146 (3%). Results were published for 60 trials enrolling 930 ES patients. RR was poor (9.7%; 15CR=1.7%, 68PR=7.9%), with 32/60 (53%) trials harboring a RR=0%. SD was the best response in 175/863 patients (20%). Most of the patients had experienced PD (n=580/863; 67%). The median PFS was of 1.9 months (range 1.3-14.7 months). The median OS was of 7.6 months (range 5-30 months). There were 11/60 (18%) published trials with results considered as positive. There was no improvement of RR or survival throughout time. **Conclusion:** The results obtained from phase-I/II trials opened in last 13 years in patients with recurrent/refractory ES are disappointing. Our analysis supports the need to develop internationally randomized phase-II trials across all age ranges with standardized primary endpoints as PFS.

Keywords: Ewing sarcoma, phase-I/II trial, new cancer therapies