

SARCOME 13

Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité du mifamurtide en association avec une chimiothérapie postopératoire chez des patients ayant un ostéosarcome de haut grade à haut risque de rechute (mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie ou ostéosarcome métastatique)

Phase : II

Type d'essai : Interventionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Évaluer l'efficacité du mifamurtide en association à la chimiothérapie postopératoire par rapport à la chimiothérapie postopératoire seule.

Objectifs secondaires

Évaluer l'effet sur la survie globale.

Évaluer la faisabilité de l'administration du mifamurtide pendant et après la chimiothérapie postopératoire.

Évaluer la tolérance.

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

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

Évaluer le micro-environnement tumoral dans l'ostéosarcome. Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour de futures combinaisons.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 randomisée, en groupes parallèles et multicentrique.

Les patients enregistrés dans l'étude au diagnostic âgés de moins de 25 ans reçoivent une chimiothérapie néo-adjuvante

de type M-EI (méthotrexate, étoposide et ifosfamide) et ceux âgés de 26 à 50 ans reçoivent une chimiothérapie de type API-AI (doxorubicine, cisplatine et ifosfamide).

Puis, une chirurgie de la tumeur primitive et le cas échéant des métastases pulmonaires est effectuée.

Les patients sont ensuite randomisés en 2 bras :

Bras 1 (bras contrôle) : les patients reçoivent une chimiothérapie postopératoire seule.

Bras 2 (bras expérimental) :

- Les patients de moins de 25 ans reçoivent du mifamurtide en IV deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines, associé à une cure facultative de méthotrexate à forte dose puis à de la doxorubicine en IV à J1, à de l'ifosfamide en IV à J1 et J2 et à du cisplatine en IV à J2. Le traitement par chimiothérapie de type API (doxorubicine, ifosfamide et cisplatine) est répété toutes les 3 semaines jusqu'à 5 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité.

- Les patients de 26 à 50 ans reçoivent du mifamurtide en IV deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines, associé à de l'étoposide en IV à J1 et à de l'ifosfamide en IV de J1 à J4. Le traitement par chimiothérapie de type EI (étoposide et ifosfamide) est répété toutes les 3 semaines jusqu'à 5 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités. Les patients sont suivis pendant 2 ans et jusqu'à 5 ans pour le premier patient randomisé.

Critères d'inclusion

- 1 Âge > 2 ans et ≤ 50 ans.
- 2 Ostéosarcome de haut grade, nouvellement diagnostiqué et confirmé par biopsie.
- 3 Éligibilité pour une chimiothérapie par méthotrexate, étoposide et ifosfamide (M-EI) pour les patients de plus de 25 ans et pour une chimiothérapie par doxorubicine, cisplatine et ifosfamide (API-AI) pour les patients de 26 à 50 ans.
- 4 Fonctions hématologique, rénale, cardiaque et hépatique normales.
- 5 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 6 Consentement éclairé signé.

Pour la partie randomisée :

- 1 Ostéosarcome de haut grade prouvé histologiquement et confirmé par un pathologiste expert des sarcomes osseux, classé à haut risque de rechute (métastases à distance ou skip métastases au diagnostic et/ou mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire : >10 % de cellules résiduelles viables lors de l'analyse de la pièce opératoire).
- 2 Chirurgie de la tumeur primitive après une chimiothérapie préopératoire.
- 3 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ et hémoglobine ≥ 8 g/dL.
- 4 Fonction hépatique : transaminases $\leq 2,5 \times$ LSN (ou $\leq 5 \times$ LSN en cas de métastases hépatiques).
- 5 Fonction biliaire : bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN (ou Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min (formule de Schwartz ou de Cockcroft-Gault selon l'âge du patient)).
- 6 Fonction cardiaque : fraction de raccourcissement ≥ 28 % ou fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50 %.
- 7 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude.
- 8 Test de grossesse sérique ou urinaire négatif dans les 7 jours précédant la randomisation.
- 9 Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- 10 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Ostéosarcome avec métastases multiples pour lequel une chirurgie complète ne semble pas envisageable, même après une chimiothérapie.
- 2 Progression pendant la chimiothérapie initiale, confirmée avant la randomisation, mais dont la résection n'a pas

été totale pendant la chirurgie.

- 3 Ostéosarcome de bas grade, parostéal ou périostéal.
- 4 Maladie inflammatoire ou auto-immune, réaction allergique ou asthme nécessitant une utilisation chronique d'un traitement par stéroïdes ne pouvant être interrompu.
- 5 Antécédent de tumeur maligne différente de l'ostéosarcome.
- 6 Toute condition médicale contre-indiquant la chimiothérapie postopératoire du protocole.
- 7 Traitement concomitant par immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine, le tacrolimus ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine.
- 8 Traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, inhibiteurs de la cyclooxygénase) à forte dose.
- 9 Hypersensibilité (allergie) connue au principe actif ou à l'un de ses excipients.
- 10 Toute condition pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- 11 Toute condition médicale pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude.
- 12 Patient privé de liberté, sous tutelle ou curatelle. Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- 13 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Octobre 2018

Fin estimée des inclusions : Octobre 2022

Nombre de patients à inclure : 126

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Dr. Nathalie GASPAR

Institut Gustave Roussy - CLCC Villejuif

Promoteur(s)

UNICANCER

Dernière mise à jour le 27 novembre 2018

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >