

SACHA - Immuno - Neuroblastome

Titre	Real-world toxicity and activity of chemoimmunotherapy in patients with relapse/progressive neuroblastoma treated within a compassionate use program in France
Investigateur	Pablo Berlanga
Statut	Clos
Pathologie	Neuroblastome

Descriptif

Le pronostic des patients avec un neuroblastome de haut risque en récurrence métastatique est très sombre. Le traitement actuel pour les patients en rechute métastatique est principalement basé sur la chimiothérapie de type témozolomide + topotécan/irinotécan avec une ORR (objective response rate) de 20% et une survie sans progression (PFS) à 1 an de 40% (Moreno et al ASCO 2019, Moreno et al ASCO 2020).

Les anticorps anti-GD2 (ex. Dinutuximab bêta) ont montré un bénéfice en tant que traitement d'entretien des patients avec un neuroblastome de haut risque après consolidation par chimiothérapie à haute dose (Yu et al NEJM 2010). Actuellement, le Dinutuximab bêta est approuvé en Europe dans cette indication (traitement d'entretien).

La combinaison des anticorps anti-GD2 avec de la chimiothérapie (chimio-immunothérapie) a été testée de façon non-randomisée aux États-Unis chez les patients avec un neuroblastome de haut risque en rechute/progression métastatique avec des résultats très encourageants. L'étude du Children's Oncology Group (COG) ANBL1221 avait inclus 53 patients avec un neuroblastome de haut risque en première rechute/maladie réfractaire traitée par Dinutuximab/GM-CSF + irinotécan/témozolomide. Tous les médicaments ont été administrés à 100% des doses sans combinaison à dinutuximab, avec une ORR de 41.5% et une PFS à 1 an de 68% (Mody et al JCO, 2020). La tolérance était la toxicité attendue de la chimiothérapie avec principalement toxicités grade ≥ 3 de type fièvre (35%), neutropénie (33%), douleur (30%) et diarrhée (20%). Pour rappel cette toxicité est déjà rencontrée avec irinotécan/témozolomide seuls (35/60 patients avec toxicités grade ≥ 3 dans l'étude BEACON (1)). Les règles d'arrêt suite à une toxicité non acceptable n'étaient pas atteintes. Suite à ces résultats, la chimio-immunothérapie est devenue le « standard of care » aux États-Unis en deuxième ligne thérapeutique.

En Europe, le groupe SIOPEN et ITCC ont exploré la chimio-immunothérapie de façon randomisée dans l'étude BEACON (topotécan/témozolomide $\pm$ Dinutuximab bêta ; NCT02308527). Cette étude permettait un cross-over pour les patients en rechute/progression après chimiothérapie seule (Topotécan/Témozolomide), donc assurant l'accès à la chimio-immunothérapie en Europe pour tous les enfants traités pour un neuroblastome de haut risque en rechute/progression après topotécan/témozolomide. Le recrutement dans cette étude s'est terminé en février 2021 (total 64 patients recrutés : 22 traités par topotécan/témozolomide et 42 par topotécan/témozolomide/Dinutuximab bêta). Depuis Fév. 2021, nous sommes actuellement dans une situation complexe où il n'y a plus d'option d'accès à la chimio-immunothérapie dans un essai clinique en France et le traitement n'est pas remboursé dans cette indication.

Depuis Octobre 2021, le Comité Neuroblastome de la SFCE (Société Française Cancer Enfant) a défini des recommandations de traitement des patients avec un rechute/progression d'un neuroblastome de haut risque en France. Ce comité a mis en place un système qui permet l'accès à dinutuximab beta

dans cette indication (don gracieux de EUSA Pharma/RECORDATI), en recommandant l'inclusion de ces patients dans SACHA pour suivi adéquat de la tolérance et activité antitumorale de ces traitements.