

| Acronyme  | Titre   | Investigateur            | Satut (ouvert/clos)   | Pathologie                                | Descriptif   |
|---|---|--------------------------|-----------------------|---|--|
| SACHA - Tovorafenib   | Réponse au traitement et effets indésirables du tovorafenib dans les gliomes de bas grade   | Samuel Abbou             | Ouvert aux inclusions | Gliome de bas grade                       | Dans les gliomes de bas grade pédiatriques, des altérations de la voie MAPK sont observées dans une large proportion des cas et constituent des cibles thérapeutiques majeures. Les inhibiteurs de RAF de nouvelle génération, tels que le tovorafenib, ont été développés pour cibler ces altérations et améliorer le contrôle tumoral. Le tovorafenib a montré une activité clinique prometteuse chez les enfants atteints de gliomes de bas grade en rechute ou réfractaires, avec des taux de réponse encourageants. Cependant, la variabilité des réponses et la survenue d'effets indésirables nécessitent une meilleure caractérisation de son profil d'efficacité et de tolérance en pratique clinique. Nous souhaitons analyser en détail les caractéristiques cliniques des patients, les traitements antérieurs, ainsi que la réponse tumorale et les effets indésirables observés sous tovorafenib, afin de mieux comprendre les déterminants de la réponse au traitement et le profil de tolérance chez les patients atteints de gliomes de bas grade pédiatriques.   |
| SACHA - Trametinib + dabrafenib   | Real-world safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in children, adolescents, and young adults with relapsed or refractory low-grade glioma LGG and HGG | Neila Taleb              | Clos                  | Gliome de bas grade, gliome de haut grade | Cette étude observationnelle vise à évaluer la tolérance du trametinib seul (cohorte A) ou en association (cohorte B) avec le dabrafenib chez les enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de gliomes de bas ou de haut grade en rechute ou réfractaires. L'objectif est de décrire le profil de sécurité de ces médicaments en condition de vie réelle, grâce à la collecte des effets indésirables fréquents et des effets indésirables rares, afin d'aider à la prise en charge de ces patients.   |
| SACHA - Trametinib in Neurofibromatosis type 1-associated Plexiform Neurofibroma – real life data from the SACHA experience | Trametinib in Neurofibromatosis type 1-associated Plexiform Neurofibroma – real life data from the SACHA experience   | Clara Rigaud Vanderkelen | Clos                  | type 1-associated Plexiform Neurofibroma  | Etude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance du Trametinib dans le cadre du traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants/adolescents porteurs de neurofibromatose de type 1 inclus dans SACHA. Le traitement des NP est complexe et multidisciplinaire. Si une simple surveillance peut suffire pour des NP de petite taille et asymptomatique, l'exérèse chirurgicale demeure indiquée pour les cas de NP symptomatiques, ou présentant un risque fonctionnel, esthétique ou vital. Cependant, l'abord chirurgical peut être difficile du fait de la localisation, du caractère infiltrant du NP ou des risques de lésions vasculaires, nerveuses ou d'organes adjacents. Des alternatives thérapeutiques sont donc nécessaires pour les NP symptomatiques inopérables. Les inhibiteurs de MEK sont des agents thérapeutiques potentiellement intéressants dans cette indication, puisqu'ils ciblent des étapes de la cascade d'activation RAS, hyperactivée dans la NF1. Parmi eux, le Sélumétinib a récemment fait preuve de son efficacité (>20% de régression du volume des NP chez >70% des patients traités) et a ainsi obtenu l'AMM dans l'indication des NP symptomatiques inopérables de l'enfant. Cependant, il n'est pour le moment pas disponible en suspension buvable, ce qui complique son administration aux plus jeunes patients. Le Mirdamétinib est le second inhibiteur de MEK à avoir obtenu l'AMM dans cette indication chez l'enfant, et le premier chez l'adulte, mais il n'est pour le moment pas disponible en France. Toutefois, d'autres inhibiteurs de MEK ont été utilisés avant l'avènement de cette molécule. Parmi eux, le Tramétinib, molécule connue depuis longtemps, déjà intégrée dans d'autres stratégies anticancéreuses, et facilement disponible sous forme de comprimés ou de suspension buvable, a été administré dans le cadre de prescription à titre compassionnel. Des essais de phase II ont récemment rapporté des effets bénéfiques de ce traitement dans cette indication, mais bien qu'il n'existe pas d'essai comparatif entre les différents inhibiteurs de MEK, les résultats sous Tramétinib semblent moindres que ceux obtenus sous Sélumétinib ou Mirdamétinib. Nous souhaitons étudier les résultats obtenus chez les patients porteurs de NF1 traités par Trametinib pour des NP inopérables asymptomatiques au sein de la cohorte française SACHA. L'objectif principal de cette étude est donc de décrire les réponses cliniques et radiologiques des patients pédiatriques traités par Trametinib, ainsi que leur tolérance au traitement. Il s'agit d'une étude rétrospective nationale ancillaire au sein de SACHA, non interventionnelle. Les informations seront recueillies au sein de la banque de données anonymisées de SACHA et éventuellement complétées si besoin en contactant les équipes référentes des patients. Les données d'interrogatoire, les éléments cliniques et les comptes-rendus d'imagerie seront analysés. |
| SACHA - TKI - Sarcome   | Expérience sur l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase multi-cible chez les enfants, adolescentes et jeunes adultes porteurs d'un sarcome en France                      | Pablo Berlanga           | Clos                  | Sarcome                                   | Les sarcomes sont un groupe rare et hétérogène de tumeurs solides avec plus de 50 types différents. Le traitement de première ligne reste la résection chirurgicale complète dans les sarcomes localisés associée à une radiothérapie/chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante selon le type histologique. Malgré les progrès des dernières décennies, de nouvelles thérapies sont nécessaires. Depuis les années 80, les recherches en biologie moléculaire ont permis d'élargir notre compréhension des réseaux complexes de transduction du signal qui régulent la croissance des cellules normales et malignes. Parmi les médicaments testés, les stratégies utilisant des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) multi-cible avec des activités anti-angiogéniques ont montré une efficacité, même si limitée, dans le traitement des patients avec quelques sous-types de sarcomes, comme le régorafénib, cabozantinib, pazopanib, lenvatinib. Ces 4 ITK ont pour principale cible commune le récepteur du VEGF (vascular endothelial growth factor) qui joue un rôle crucial dans l'angiogenèse et donc dans la croissance et la dissémination des cellules malignes. Chez les patients adultes, le pazopanib est le seul ITK actuellement approuvé par l'EMA/FDA pour les patients atteints de sarcome des tissus mous après l'échec d'autres traitements. Aucun ITK n'est approuvé chez les patients de moins de 18 ans. Par contre, suite aux données d'activité anti-tumorale rapportées et l'absence d'autres alternatives thérapeutiques, ces ITK sont souvent prescrits dans la vie réelle. Notamment, selon l'étude SACHA, ces ITK représentent la deuxième classe de médicaments hors AMM la plus prescrite chez les patients de moins de 25 ans sur la période 2020-2022 en France. L'objectif principal de cette étude est d'analyser le profil de toxicité en vie réelle des ITK utilisés après la première ligne de traitement des sarcomes en France dans l'étude SACHA-France. Les objectifs secondaires sont d'analyser l'activité anti-tumorale de ces traitements.  |

|                                |   |                  |                       |                             |   |
|--------------------------------|---|------------------|-----------------------|-----------------------------|---|
| SACHA - Immuno - Neuroblastome | Real-world toxicity and activity of chemo-immunotherapy in patients with relapse/progressive neuroblastoma treated within a compassionate use program in France | Pablo Berlanga   | Clos                  | Neuroblastome               | <p>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).</p> <p>Les anticorps antiGD2 (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).</p> <p>La combinaison des anticorps anti-GD2 avec de la chimiothérapie (chimio-immunothérapie) a été testée de façon non-randomisée aux Etats 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/témzolomide. 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/témzolomide 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 Etats Unis en deuxième ligne thérapeutique.</p> <p>En Europe, le groupe SIOPEN et ITCC ont exploré la chimio-immunothérapie de façon randomisée dans l'étude BEACON (topotécan/témzolomide ± Dinutuximab bêta; NCT02308527). Cette étude permettait un cross-over pour les patients en rechute/progression après chimiothérapie seule (Topotécan/Témzolomide), 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 topotecan/témzolomide. Le recrutement dans cette étude s'est terminé en février 2021 (total 64 patients recrutés: 22 traités par topotécan/témzolomide et 42 par topotécan/témzolomide/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.</p> <p>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 bêta 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.</p> |
| SACHA - INHEZH                 | Efficacité du tazemetostat en traitement des tumeurs solides pédiatriques avec altération du complexe SWI/SNF (SMARCB1/SMARCA4)                                 | Franck Bourdeaut | Ouvert aux inclusions | Tumeurs SMARCB1-déficientes | <p>Etude rétrospective concernant les patients traités par le Tazemetostat hors protocole, enregistrés dans SACHA, en France, pour une tumeur SMARCB1-déficiente.</p> <p>Le tazemetostat est un inhibiteur d'EZH2 qui a le potentiel de restaurer l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs et d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses dans un contexte d'altération de SMARCB1/SMARCA4. Notre étude se base sur les données rétrospectives de l'étude non interventionnelle multicentrique SACHA.</p> <p>Les données suivantes seront collectées de manière rétrospective :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Données démographiques</li> <li>Caractéristiques histologiques et moléculaires des tumeurs</li> <li>Détails du traitement et sa tolérance</li> <li>Réponse au traitement</li> <li>Devenir</li> </ul> <p>Des études biologiques complémentaires pourront être réalisées sur les échantillons tumoraux pour identifier d'éventuels marqueurs prédictifs de réponse : NGS (sans étude constitutionnelle) et groupage par méthylation.</p> <p>Objectif principal : décrire le taux de réponse au tazemetostat (inhibiteur d'EZH2) des tumeurs solides pédiatriques avec altération de SMARCA4 de SMARCB1</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>décrire les caractéristiques cliniques des patients ayant été traités par tazemetostat</li> <li>décrire les caractéristiques moléculaires des tumeurs solides ayant justifié d'un traitement par tazemetostat</li> <li>identifier des marqueurs biologiques prédictifs de réponse</li> <li>décrire la tolérance du traitement</li> <li>décrire les analyses moléculaires réalisées sur les ATRT permettant d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de la réponse</li> </ul>  |