



HAL
open science

Étude de la toxicité du trametinib en association avec le dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade avec mutation BRAF V600 E chez l'enfant, l'adolescent, et le jeune adulte

Neila Taleb

► To cite this version:

Neila Taleb. Étude de la toxicité du trametinib en association avec le dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade avec mutation BRAF V600 E chez l'enfant, l'adolescent, et le jeune adulte. Sciences pharmaceutiques. 2023. <dumas-04498566>

HAL Id: dumas-04498566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04498566v1>

Submitted on 11 Mar 2024

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.



HAL Authorization



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie
Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Etude de la toxicité du trametinib en association avec le dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade avec mutation BRAF V600 E chez l'enfant, l'adolescent, et le jeune adulte

Présentée par

Neila TALEB

Soutenue publiquement le 22 novembre 2023

devant le jury composé de

Professeur François SICHEL	Docteur en Pharmacie – Professeur de toxicologie – UFR santé, université de Caen Normandie	Président du jury
Docteur Salim LAGHOUATI	Docteur en médecine – Responsable de l'unité fonctionnelle de pharmacovigilance – Direction de la Recherche Clinique de Gustave Roussy	Examinateur
Docteur Delphine VUILLIER	Docteur en pharmacie – Responsable du Bureau Qualité – Direction de la Recherche Clinique de Gustave Roussy	Examinateur

Thèse dirigée par Salim LAGHOUATI

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur Aurélie MALZERT-FREON
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Amélie LOPEZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie

DUBOST Emmanuelle – HDR	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GIOVANNINI Johanna	Biophysique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
LOHARD Steven	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
N’DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume – HDR (Praticien hospitalier).....	Pharmacie clinique, Assurance qualité
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

LECOUFLET Pierre	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de manière significative à la réalisation de cette thèse. Votre soutien, votre encouragement et votre expertise ont été essentiels tout au long de ce parcours académique.

Tout d'abord, je voudrais remercier chaleureusement le Docteur Salim LAGHOUATI, pour sa précieuse orientation, sa contribution dans ce travail, sa patience et sa confiance en moi. Ses conseils éclairés et son mentorat ont été cruciaux pour la réussite de ce projet.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers le Docteur Lee Aymar NDOUNGA-DIAKOU, pour son rôle essentiel dans la supervision de ce travail. Ses perspectives complémentaires et son expertise ont enrichi cette thèse de manière significative.

Je remercie le Professeur Pablo BERLANGA, dont l'expertise médicale a été d'une valeur inestimable pour cette thèse. Sa contribution a apporté une perspective clinique essentielle à ce projet.

Je tiens également à remercier les membres du jury, le Professeur François SICHEL et le Docteur Delphine VUILLIER, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'évaluer mon travail.

J'adresse ma plus profonde gratitude à mes parents pour leur amour inconditionnel, leur encouragement constant et leur soutien qui m'ont permis de poursuivre cette aventure académique et qui ont été une source de motivation constante. Leur dévouement a été la pierre angulaire de ma réussite.

A mes chères sœurs, Mouna et Manel, que je remercie vivement pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements et leur patience pendant cette période exigeante de ma vie. Leur présence a rendu cette aventure plus riche en moments précieux.

Je voudrais également adresser un remerciement spécial à Amine pour son soutien inestimable tout au long de ce parcours académique. Sa compréhension et son

soutien ont été une source d'inspiration constante qui a illuminé ce chemin ardu et je lui en suis profondément reconnaissante.

Mes remerciements vont également à Alexis et Iris pour leur soutien et leurs encouragements

Je tiens à remercier mes amis et collègues qui ont partagé ce voyage avec moi. Vos conversations inspirantes et votre soutien moral ont rendu cette expérience enrichissante.

Enfin, je suis reconnaissante envers toutes les personnes dont les noms ne figurent pas ici, mais qui ont contribué de manière significative, directe ou indirecte, à la réalisation de cette thèse.

Merci à tous pour avoir rendu ce voyage académique mémorable et enrichissant.

Avec une profonde gratitude,

Neila Taleb

Sommaire

Table des matières

Préambule	1
Introduction.....	5
1. Le gliome	6
1.1. Définition et classification	6
1.2. Epidémiologie.....	7
2. Mécanisme moléculaire de cancérogenèse impliqués dans le gliome	7
2.1. Voie Ras-Raf-MEK-ERK.....	7
2.2. Dérégulation de la voie Ras-Raf-MEK-ERK	9
2.2.1. Activation aberrante de la voie.....	9
2.2.2. Surexpression des récepteurs intracellulaires.....	9
2.2.3. Mutation des intermédiaires de la voie.....	9
2.2.4. Activation de protéines pro-apoptotiques et inhibition des facteurs anti-apoptotiques	9
2.2.5. Sénescence	10
2.3. Traitements ciblant la voie	10
3. Cibles thérapeutiques	11
3.1. Thérapies actuelles	11
3.2. Thérapies d'avenir.....	12
Méthodologie	17
1. Données de vie réelle : étude SACHA	18
1.1. Intérêt du registre	18
1.2. Méthodologie	20
1.3. Prescription des molécules innovantes	23
1.3.1. Prescriptions hors AMM.....	25

1.3.2.	Autorisations d'accès précoce (AAP).....	25
1.3.3.	Autorisations d'accès compassionnel (AAC).....	25
1.3.4.	Pharmacovigilance.....	26
1.4.	Recensement des bases de données de vie réelle	26
2.	Données des RCP	27
2.1.	RCP du trametinib	27
2.1.1.	Mécanisme d'action	27
2.1.2.	Indication(s)	28
2.1.3.	Profil de tolérance chez l'adulte et dans les essais cliniques	28
2.2.	RCP du dabrafenib	32
2.2.1.	Mécanisme d'action	32
2.2.2.	Indication(s)	33
2.2.3.	Profil de tolérance chez l'adulte et dans les essais cliniques.....	33
2.3.	Trametinib en association avec le dabrafenib	35
3.	Situation des prescriptions hors AMM et demandes d'accès précoce et compassionnel chez l'enfant.....	38
4.	Données de la littérature.....	39
4.1.	Essai clinique TADPOLE / EudraCT 2015-004015-20	40
4.2.	Essai clinique ROAR	46
	Résultats et analyses	52
1.	Présentation de la cohorte trametinib et dabrafenib de SACHA	53
2.	Données d'efficacité	55
3.	Données de toxicité	56
	Discussion	60
1.	Comparaison des données de SACHA avec les données de l'essai clinique TADPOLE.....	61
1.1.	Comparaison des cohorte SACHA et TADPOLE :.....	61

1.2. Comparaison des données de toxicité de SACHA et TADPOLE.....	62
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	70
Bibliographie.....	73
Annexe 1 : Tableau des effets indésirables du trametinib en association au dabrafenib de la section 4.8 (effets indésirables) du RCP de Mekinist®.....	78
Annexe 2 : Tableau des effets indésirables du trametinib en association au dabrafenib de la section 4.8 (effets indésirables) du RCP pré-AMM du trametinib Novartis 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable chez les enfants.....	81

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP : Autorisation d'Accès Précoce
AcSé : Accès Sécurisé aux thérapies innovantes
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARC : Attaché de Recherche CLinique
ARN : Acides RiboNucléiques
ASAT : Aspartate Aminotransférase
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CEC : Carcinome Epidermoïde Cutané
CERFA : Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs
CRF : *Case Report Form*
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DUSP : *DUAL-Specificity Phosphatase*
EI : Evènement Indésirable
EMA : European Medicine Agency
ERK : *Extracellular-signal-regulated Kinase*
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FDC: facteur de croissance
GAP : *GTPase-Activating Protein*
GDP : *guanosine diphosphate*
GEF : *Guanine nucleotide Exchange Factor*
Grb2 : *Growth factor receptor-bound protein 2*
GTP : guanosine triphosphate
HAS : Haute Autorité de Santé
HCP : Hospices Civiles de Lyon

InCA : Institut National du Cancer

IUO : investigational use only assay

MEK : *Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase.*

OIR : Organisation Interrégionale de Recours en oncopédiatrie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCPPi : Réunions de Concertation Pluridisciplinaires Pédiatriques Interrégionales

SACHA : Accès aux molécules innovantes en Cancérologie et en Hématologie pour les enfants, les Adolescents et les jeunes adultes

SOC : *System Organ Class*

TRAIL : *Tumor-necrosis-factor apoptosis inducing ligand*

UFPV : Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 Vue d'ensemble de la voie de Ras-ERK et de ses interactions avec les principales autres voies effectrices de Ras (adapté de C. Neuzillet <i>et al.</i> , 2012 [10])	8
Figure 2 Méthodologie de l'étude SACHA (adapté du protocole de l'étude SACHA [5])	23
Tableau 1 : Liste des molécules innovantes suivies dans l'étude SACHA	24
Tableau 2 : Résumé des études MEK114267 (METRIC), MEK113583 et MEK111054	29
Tableau 3 : Résumé des études BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2).....	33
Tableau 4 : Résumé des études MEK115306 (COMBI-d), MEK116513 (COMBI-V)	36
Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude TADPOLE	41
Tableau 6 : Principaux résultats de l'étude TADPOLE	42
Tableau 7 : Evènements indésirables survenus chez les patients de la cohorte trametinib et dabrafenib de l'étude TADPOLE	43
Tableau 8 : Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable dans la cohorte trametinib et dabrafenib (fréquence $\geq 5\%$).....	44
Tableau 9 : Evènements indésirables survenus dans l'étude ROAR toutes cohortes confondues.....	47
Tableau 10 : Taux de réponse de l'association trametinib et dabrafenib chez les patients traités d'un gliome de bas grade de l'étude ROAR.....	49
Tableau 11 : Répartition du nombre de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable (fréquence supérieure ou égale à 15%) dans la cohorte gliome de bas grade de l'étude ROAR	49
Tableau 12 : Principales caractéristiques des patients de la cohorte trametinib et dabrafenib dans SACHA.....	53

Tableau 13 : Meilleure réponse et arrêt de traitement dans la cohorte trametinib et dabrafenib de SACHA	55
Tableau 14 : Répartition du nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable par grade CTCAE et gravité	56
Tableau 15 : Répartition des patients ayant présenté au moins un effet indésirable par SOC, LLT, et grade CTCAE	57
Tableau 16 : Comparaison des principales caractéristiques des patients cohortes trametinib et dabrafenib de SACHA et TADPOLE	62
Tableau 17 : Répartition du nombre de patient ayant présenté au moins un effet indésirable entre SACHA et TADPOLE	62
Tableau 18 : Comparaison du nombre de patients ayant présenté au moins effet indésirable dans SACHA et TADPOLE	64
Tableau 19 Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le trametinib en association au dabrafenib dans les études MEK115306, MEK116513a, BRF113928 et BRF115532 (n=1 076)	78
Tableau 20 Effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique pour l'analyse de sécurité du trametinib en association au dabrafenib (n= 171)	81

Préambule

Les cancers sont un groupe de maladies qui se caractérisent par une prolifération incontrôlée et rapide de cellules anormales dans différents organes et tissus du corps constituant des tumeurs. Ces tumeurs peuvent se propager à d'autres régions du corps, créant des métastases.

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les cancers sont la deuxième cause de mortalité dans le monde, causant 9,6 millions de décès en 2018 et 10 millions de décès en 2020 [1].

Chaque année dans le monde, 400 000 cancers sont diagnostiqués chez les enfants et adolescents de 0 à 19 ans. Les cancers pédiatriques les plus fréquents sont les lymphomes, les leucémies et les cancers du cerveau [2].

En France, chaque année, 2300 cancers sont diagnostiqués chez les enfants de 0 à 17 ans. Il est estimé qu'environ un enfant sur 440 sera atteint d'un cancer avant ses 15 ans. Sur la période 2000 à 2014, le taux de survie globale des enfants atteints d'un cancer était estimé à 92% un an après le diagnostic, et dépassait les 80% cinq ans après le diagnostic. Cependant, il est estimé que deux tiers des enfants survivant à un cancer développent des séquelles liées à leurs traitements ou développeront un second cancer durant leur vie [3].

La loi n° 2019-180 du 8 mars 2019 vise à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels de santé et le droit à l'oubli [4]. Cette loi a notamment pour objectif d'établir un seuil minimal d'investissement public pour la recherche en pédiatrie.

Depuis 2014, dans le cadre du plan cancer, des mesures spéciales sont mises en place afin de faciliter l'accès des enfants en échec thérapeutique à des thérapies innovantes avant leurs autorisations de mises sur le marché.

Parmi ces mesures, le programme AcSé (Accès Sécurisé aux thérapies innovantes) est un type d'essai qui permet aux patients porteurs d'une anomalie génétique pouvant être traitée par une thérapie ciblée de pouvoir accéder à des essais cliniques. Parmi eux, l'essai clinique AcSé-eSMART vise à tester dix molécules innovantes (immunothérapies ou thérapies ciblées) dans un seul et même essai. Par ailleurs, les OIR (organisations interrégionales de recours en oncopédiatrie) ont pour objectif

d'encourager l'inclusion des patients dans les essais cliniques notamment dans les essais cliniques pédiatriques [3].

Malgré les différentes mesures mises en place ces dernières années, l'offre de soin reste insuffisante et 40 à 50 % des enfants ou adolescents atteints d'un cancer et en échec thérapeutique ne peuvent ni bénéficier d'une molécule autorisée pour leur pathologie ni entrer dans un essai clinique. Ainsi, les pédiatres oncologues et les hématologues n'ont d'autre choix que de prescrire des médicaments innovants en hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en utilisant des médicaments autorisés pour l'adulte mais pas pour l'enfant ou dans le cadre d'un accès précoce ou d'un accès compassionnel.

Pour ces utilisations, il n'existe pas ou peu de données de sécurité et d'efficacité des médicaments. En effet, même si le recueil des données est désormais obligatoire dans le cadre d'accès précoce et compassionnel, ce qui n'était pas le cas avec les ATU, cela reste malheureusement très souvent incomplet en particulier les données de sécurité, du fait d'une sous-notification notoire des effets indésirables graves et non graves. De plus, il est important de souligner que le recueil des données de sécurité n'est toujours pas obligatoire pour les utilisations hors AMM.

Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer d'Europe basé à Villejuif, a mis en place l'étude SACHA [5] qui a pour objectif d'encadrer et de sécuriser l'accès aux molécules innovantes dans le cadre de prescriptions hors AMM ou dans le cadre d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) ou d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP).

Cette étude a pour objectif de colliger les données de sécurité et d'efficacité de ces médicaments, dans des conditions réelles d'utilisation chez les enfants, adolescents et jeunes adultes ne pouvant pas être inclus dans des essais cliniques. Ces données sont collectées et analysées par des professionnels (médecins, pharmaciens, attachés de recherche clinique, pharmacovigilants, épidémiologistes) afin de pouvoir générer des données précises sur ces médicaments en conditions de vie réelle d'utilisation. Cela permet de générer des données fiables sur l'efficacité et la sécurité de ces molécules.

Aujourd'hui, si des signaux d'efficacité pour un médicament sont détectés, alors tout est fait pour monter un essai clinique afin de confirmer ou non les hypothèses. A contrario il sera mis fin à la prescription d'un traitement en cas d'inefficacité [6].

Le gliome de bas grade est une tumeur cérébrale pédiatrique rare et grave nécessitant une approche thérapeutique adaptée mais délicate au vu de la localisation de la tumeur. Le trametinib, inhibiteur de la protéine kinase MEK, et le dabrafenib, inhibiteur de la protéine kinase B-RAF, ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de ce type de cancers. Bien qu'ils aient déjà une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de certains cancers chez les adultes, leur utilisation chez les enfants reste limitée et leur toxicité n'est pas clairement définie.

Malgré les avancées faites dans la recherche pour les traitements des cancers, beaucoup de patients sont encore traités en hors AMM ou dans le cadre d'accès précoce et compassionnel.

L'étude SACHA comporte notamment une cohorte de 18 patients recevant du trametinib en association au dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade chez les enfants, adolescents et jeunes adultes porteurs d'une mutation BRAF V600E. Ces patients reçoivent le trametinib et le dabrafenib en hors AMM ou dans le cadre d'accès précoce ou compassionnel.

Les premiers résultats de cette cohorte ont montré des données d'efficacité encourageant. Parmi les 18 patients inclus dans la cohorte, 3 ont présenté au moins un effet indésirable, pour la majorité résolus au moment de ce rapport. La nature des effets étaient assez semblables aux données de la littérature et des essais cliniques.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer la toxicité du trametinib en association avec le dabrafenib, chez les enfants atteints de gliome de bas grade, en analysant les données d'utilisation de ces deux médicaments en conditions de vie réelle dans le cadre de l'étude SACHA chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, et en les comparant aux données de la littérature.

Introduction

1. Le gliome

1.1. Définition et classification

Les tumeurs sont des masses résultant de la prolifération excessive des cellules du corps. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes, on parle alors de cancers.

Les cancers sont des maladies pouvant se développer dans toutes les parties de l'organisme. Ces cellules peuvent ensuite migrer et envahir d'autres parties de l'organisme : ce sont les métastases.

Selon l'OMS, les cancers ont été à l'origine de 10 millions de décès en 2020 dans le monde, ce qui représente plus d'un sixième des décès totaux, faisant de ce groupe de maladies l'une des principales causes de mortalité. [7]

Les cancers du système nerveux central sont des cancers qui se développent dans le cerveau et dans la moelle épinière. Parmi ces cancers, on retrouve les gliomes.

Les gliomes sont des tumeurs primitives du système nerveux central qui résultent d'une prolifération excessive des cellules gliales qui sont les cellules qui assurent le soutien et la protection des neurones.

Il existe trois types de gliomes, chacun se développant à partir d'un type particulier de cellule gliale pouvant développer des tumeurs : les astrocytomes, les épendyomes et les oligodendrogliomes. [8]

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent. Ces tumeurs peuvent être divisées en tumeurs de bas grade généralement diagnostiquées chez les plus jeunes enfants, et les tumeurs de haut grades (malignes) retrouvées chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Parmi les gliomes de bas grade, l'astrocytome pilocytique est un gliome de grade I propre à l'enfant qui est une forme de bon pronostic. Son évolution est lente et il peut se développer dans tout le système nerveux central. Il est fréquemment retrouvé dans le cervelet et les voies optiques.

Le gliome peut se manifester sous forme de convulsions, de troubles de la vision, troubles de la parole et de la compréhension, des migraines, des nausées, des vomissements et des vertiges.

1.2. Epidémiologie

Selon une étude menée par le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), de Santé publique France et de l'Institut national du cancer (INCa) sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine de 1989 à 2018, le nombre de nouveaux cas de glioblastomes confirmés histologiquement était de 3148 en 2018.

Malgré une amélioration de la survie nette standardisée à 1 an de 21 points de pourcentage entre 1990 et 2015, le gliome reste un cancer de mauvais pronostic. La survie à 5 ans était de 7% chez les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 [9].

2. Mécanisme moléculaire de cancérogenèse impliqués dans le gliome

2.1. Voie Ras-Raf-MEK-ERK

La voie Ras-Raf-MEK-ERK est une voie de signalisation intracellulaire MAP kinase qui permet la prolifération des cellules. Cette voie peut être activée notamment par des facteurs de croissances qui vont entraîner des phosphorylations en cascade et aboutir *in fine* à l'activation des facteurs de transcription. [10]

Le facteur de croissance se lie à un récepteur transmembranaire ce qui entraîne, l'activation de son activité tyrosine kinase intracellulaire et sa transphosphorylation. Une protéine adaptatrice telle que le GRB2 s'associe au domaine transphosphorylé du récepteur ce qui permet le recrutement de facteurs d'échanges de nucléotides GEF (Guanine nucleotide Exchange Factor) qui activent la protéine Ras.

En effet, Ras est inactive sous forme Ras-GDP et active sous la forme Ras-GTP. GEF permet de l'activer en échangeant le GDP contre le GTP. A l'inverse, GAP (GTPase-Activatin-Proteins) stimule l'activité GTPasique de RAS, c'est-à-dire la déphosphorylation de GTP en GDP. Par ailleurs, Ras active également les voies Pi3K mTOR et Ral GEF-Ral.

Il s'ensuit une cascade de signalisation à la chaîne de Ras, Raf, MEK, puis ERK.

Les différents isoformes de Raf sont ARAF, BRAF et RAF-1. BRAF plus puissant activateur de MEK.

Les protéines MEK sont très spécifiques de la protéine ERK. ERK exerce un rétrocontrôle négatif sur la voie.

Enfin, ERK se transloque dans le noyau de la cellule et active ainsi des facteurs de transcription, des protéines du cytosquelette, des phosphatases, des kinases ... etc

Les acronymes des intermédiaires de la voie sont définis en note de bas de page.¹

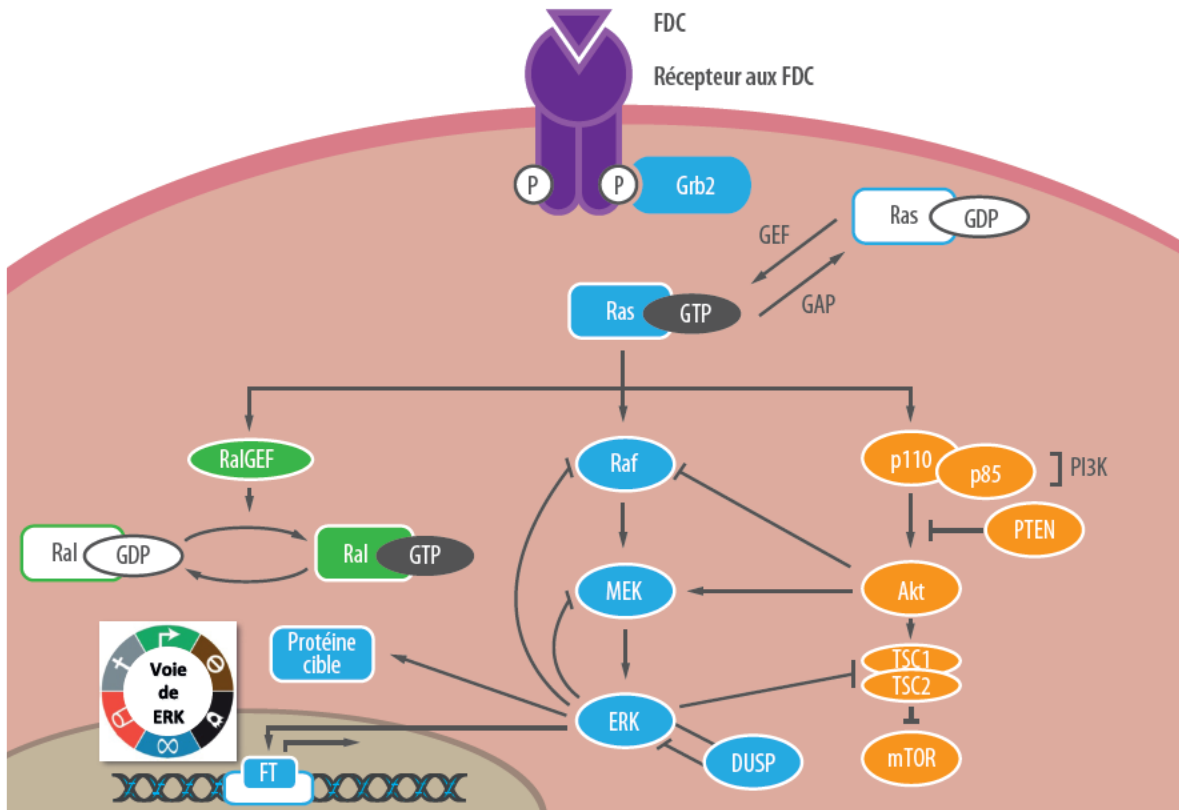


Figure 1 Vue d'ensemble de la voie de Ras-ERK et de ses interactions avec les principales autres voies effectrices de Ras (adapté de C. Neuzillet *et al.*, 2012 [10])

Comme le montre la figure 1 [10], cette voie n'est pas linéaire car il existe différentes boucles de rétrocontrôle qui interviennent. Par exemple, il existe des interactions avec les voies Pi3K mtor.

¹ *DUSP* : DUal-Specificity Phosphatase ; *ERK* : Extracellular-signal-regulated Kinase ; *FDC* : facteur de croissance ; *GAP* : GTPase-Activating Protein ; *GDP* : guanosine diphosphate ; *GEF* : Guanine nucleotide Exchange Factor ; *Grb2* : Growth factor receptor-bound protein 2 ; *GTP* : guanosine triphosphate ; *MEK* : Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase.

2.2. Dérégulation de la voie Ras-Raf-MEK-ERK

La dérégulation de la voie Ras-ERK intervient dans plusieurs processus de cancérogenèse. Soit par surexpression des facteurs de croissance et des récepteurs membranaires, ou par mutation de gènes codant pour des intermédiaires de cette voie, telles que des mutations de RAS, de B-RAF ou de MEK. Cela engendre une activation constitutive de la voie indépendamment des facteurs de croissance.

2.2.1. Activation aberrante de la voie

En premier lieu, le processus de cancérisation peut passer par une activation aberrante de la voie. En effet, les facteurs de transcription activés par cette voie sont souvent impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. De plus, de nombreux gènes codant pour des facteurs de croissance à l'origine de l'activation de cette voie, contiennent eux-mêmes des sites de fixation d'intermédiaires de la voie.

2.2.2. Surexpression des récepteurs intracellulaires

La surexpression des récepteurs intracellulaires tels que les récepteurs EGFR ou les récepteurs HER2 sont souvent retrouvés dans les cancers, ce qui stimule la prolifération cellulaire.

2.2.3. Mutation des intermédiaires de la voie

Par ailleurs, des mutations de gènes codant pour des intermédiaires de la voie peuvent intervenir. Par exemple, la mutation de KRAS entraîne une diminution de l'activation GTPase intrinsèque et une diminution de la sensibilité aux GAP. La protéine reste phosphorylée et active. La mutation de KRAS est souvent retrouvée dans l'adénocarcinome pancréatique.

Dans le mélanome, la mutation de BRAF activatrice de MEK entraîne une suractivation de la voie.

2.2.4. Activation de protéines pro-apoptotiques et inhibition des facteurs anti-apoptotiques

L'apoptose est une mort cellulaire programmée qui permet de garder un équilibre entre production et élimination des cellules au cours des différentes mitoses. De nombreuses molécules interviennent dans cette voie, telles que les caspases. [11]

Les facteurs pro-apoptotiques, comme leur nom l'indique interviennent dans l'activation de l'apoptose. Il existe quatre voies d'activation de l'apoptose : la voie faisant intervenir les récepteurs TRAIL (tumor-necrosis-factor apoptosis inducing ligand), la voie associée au p53 qui est une protéine qui favorise l'expression de gènes induisant l'apoptose, la voie perforine-granzyme, et la voie mitochondriale régulée par certaines protéines de la famille des protéines Bcl-2.

Les facteurs anti-apoptotiques quant à eux, empêchent cette apoptose. Parmi eux, certains membres de la famille des Bcl-2 tels que Bcl2- B-cell lymphoma 2, B-cl-xL (B-cell lymphoma extra large, et Mcl-1 Myleoid cell leukemia 1.

La surexpression de la voie de signalisation Ras-ERK engendre l'inactivation de facteurs pro-apoptotiques et la suractivation de facteurs anti-apoptotiques. Ce mécanisme passe par exemple par la phosphorylation post-translationnelle de molécules pro-apoptotiques tels que Bad, Bim (famille de Bcl-2), Mcl-1, caspase 9 induisant ainsi leur inactivation. [12]

2.2.5. Sénescence

La sénescence correspond au vieillissement biologique des cellules. Une suractivation de la voie qui code pour le gène de la télomérase, qui restaure les extrémités des chromosomes, induit une inhibition de la sénescence et un risque accru de cancérisation.

2.3. Traitements ciblant la voie

Plusieurs traitements ciblent cette voie afin de l'inhiber. Parmi eux, les inhibiteurs de récepteur des transmembranaires tels que les anti-HER2.

Les Inhibiteurs de Ras correspondent à des ARN interférents qui se fixent à l'ARNm de Ras et inhibent sa traduction.

Nous pouvons également citer les inhibiteurs de Raf tel que le dabrafenib, et les inhibiteurs de Mek tel que le trametinib. Mek n'est activée que par les Raf et ses seules cibles sont ERK1 et ERK2. Elle est donc la cible idéale.

Le dabrafenib, commercialisé sous la spécialité Tafinlar®, a démontré la suppression d'un biomarqueur pharmacodynamique d'aval, ERK phosphorylé, ainsi qu'une inhibition

de la prolifération des lignées cellulaires de mélanome, exprimant la mutation BRAF V600.

Le tramétinib, commercialisé sous la spécialité Mekinist[®], est un inhibiteur réversible et hautement sélectif de l'activation du signal de MEK1 et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK font partie de la voie régulée par ERK.

Ainsi, tramétinib et dabrafénib permettent d'inhiber deux kinases de cette même voie, MEK et RAF. L'association de ces deux molécules a montré une activité anti-tumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires du mélanome présentant une mutation BRAF V600 et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

3. Cibles thérapeutiques

3.1. Thérapies actuelles

Actuellement, les traitements de références des gliomes associent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie [13].

Quel que soit le sous-type de gliome, le traitement de premier choix de gliome fraîchement diagnostiqué est l'ablation chirurgicale aussi étendue que possible. La chirurgie a pour but d'être aussi complète que possible. Cela est motivé par la démonstration qu'une résection maximale de la tumeur se traduisait par une survie plus longue et permettait d'administrer des traitements postopératoires plus efficaces. Mais si une opération chirurgicale aussi radicale risque d'altérer des fonctions neurologiques, elle doit viser à retirer le plus de tumeur possible en épargnant les tissus sains. Par ailleurs, l'ablation chirurgicale de la tumeur doit fournir une quantité suffisante de tissu pour un diagnostic histopathologique précis et une caractérisation moléculaire de la tumeur.

Par la suite, le traitement dépend du grade du gliome.

Pour les gliomes de bas grade (I et II), la radiothérapie est généralement préconisée comme traitement postopératoire chez les patients présentant des risques de récurrence. La chimiothérapie peut être indiquée chez les patients qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie, ou chez les patients qui présentent une progression de

la maladie malgré la radiothérapie. La molécule utilisée en chimiothérapie est le témozolomide.

Le traitement préconisé pour les gliomes anaplasiques de grade III est la radiothérapie postopératoire suivie d'une chimiothérapie par témozolomide ou protocole PCV (procarbazine, lomustine et vincristine).

Pour le glioblastome de grade IV, le traitement postopératoire préconisé est la chimiothérapie associée à la radiothérapie chez les personnes de moins de 70 ans. La radiothérapie seule est préférable chez les personnes de plus de 70 ans. Le témozolomide est la chimiothérapie également utilisée pour ce sous-type de tumeur.

3.2. Thérapies d'avenir

Même si la prise en charge actuelle du gliome grâce à la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie permet d'obtenir des résultats satisfaisants en termes de survie, plus de 80% des tumeurs non complètement réséquées progressent et nécessitent de nouvelles lignes de traitements [14]. De plus, un grand nombre de patients traités développent au cours de leur vie une tumeur secondaire et des séquelles liées à leurs traitements antérieurs tels qu'une perte de la vision, des déficits moteurs, de la surdité, un retard de développement.

Les thérapies ciblées représentent actuellement une piste thérapeutique prometteuse dans le traitement de ces cancers. De plus, elle permettrait d'améliorer l'évolution à long terme des gliomes de bas grade et de limiter la morbidité liée aux séquelles secondaires à la radiothérapie et aux chimiothérapies.

Des molécules ciblant des intermédiaires des voies de signalisation moléculaires anormalement activées dans le gliome, telle que la voie Ras-Raf-MEK-ERK et la voie PI3K-AKT-mTOR sont en cours d'étude.

Actuellement, le sorafenib (inhibiteur de RAF), le dabrafenib (inhibiteur de RAF), le trametinib (inhibiteur de MEK), et l'everolimus (inhibiteur de mTOR) font l'objet d'essais cliniques dans le traitement de gliomes de bas grade.

Le sélumétinib, est un inhibiteur de MEK disposant d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

Les résultats de l'étude INDIGO de phase 3 ont été présentés en juin 2023, lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui s'est tenu à Chicago [15]. Dans cet essai clinique de phase 3, des patients opérés pour un gliome de bas grade ont reçu du vorasidenib, une petite molécule capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et de cibler des mutations responsables du développement du cancer. Les patients devaient présenter une mutation dans les gènes IDH1/2 pour être éligibles au traitement car c'est en la bloquant qu'il agit. C'est le cas pour la grande majorité des personnes atteintes d'un gliome de bas grade : on la retrouve chez 80% des patients.

Les résultats obtenus ont montré qu'après 2 ans, 83% des patients traités par le vorasidenib étaient encore en rémission contre 27% ayant reçu le placebo. C'est la première fois qu'une thérapie ciblée se révèle efficace dans le gliome. Une demande d'accès précoce est en cours d'étude.

Contexte et objectif de la thèse

Bien que le traitement et la prise en charge des cancers pédiatriques se soient largement améliorés ces dernières années grâce aux progrès réalisés dans le domaine, il reste un certain nombre de cancers rares pour lesquels les options thérapeutiques restent limitées, ou qui engendrent des séquelles importantes chez les jeunes patients.

Le tramétinib et le dabrafénib sont deux molécules approuvées par l'EMA dans le traitement du mélanome métastatique et du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients adultes porteurs d'une mutation V600E ou V600K. Bien qu'ils soient largement utilisés chez les adultes depuis plusieurs années, leur utilisation chez les enfants est encore méconnue étant donné qu'ils ne sont pas encore autorisés chez cette population.

Des études ont montré que ces molécules pouvaient avoir un intérêt particulier chez les enfants avec des gliomes de bas grade présentant des mutations V600. De ce fait, ces molécules sont souvent prescrites en dehors de leur autorisation de mise sur le marché ou en demande d'accès précoce ou compassionnel.

De plus, on peut s'attendre chez les enfants à la survenue d'effets indésirables différents de ceux relevés chez les adultes du fait de leur immaturité physiologique.

Actuellement, ces molécules sont utilisées chez les enfants en France dans le cadre des prescriptions hors AMM ou en demande d'accès précoce car elles permettent d'offrir des alternatives thérapeutiques à des patients qui n'ont pas d'autres options disponibles. Cependant, il est essentiel d'analyser leurs données de sécurité et d'efficacité compte tenu du fait que ces évaluations n'ont pas été entièrement réalisées. Cela permet aux professionnels de santé de mieux comprendre ces médicaments, de mieux informer les patients sur les risques potentiels de ces traitements, et ainsi d'améliorer les prises en charge.

L'étude SACHA a permis de colliger les données de toxicité et d'efficacité de ces traitements, chez des enfants recevant le tramétinib et/ou le dabrafénib en prescription hors AMM ou en demande d'accès précoce. Les données de vie réelle collectées dans le cadre de cette étude ont été évaluées par des spécialistes des études à cliniques à Gustave Roussy.

Cette thèse a pour objectif de mieux comprendre le profil de sécurité de ces molécules chez les enfants, adolescents et jeunes adultes, et de mieux déterminer les risques potentiels de leur utilisation.

Méthodologie

1. Données de vie réelle : étude SACHA

SACHA est l'acronyme de **S**écurisation de l'**A**ccès aux molécules innovantes en **C**ancérologie et en **H**ématologie pour les enfants, les **A**dolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique, une étude de la Société Française Cancers Enfants (SFCE). [6]

1.1. Intérêt du registre

Le cancer est la principale cause de mortalité chez les enfants de plus d'un an dans les pays développés. Chaque année, environ 2 500 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez les enfants et les adolescents en France : 500 décèdent chaque année de leur maladie. En cas de rechute de la maladie, la survie est inférieure à 20%.

Malgré une forte dynamique d'élargissement du panel des essais précoces de nouveaux médicaments, l'offre thérapeutique reste insuffisante et les pédiatres oncologues et hématologues prescrivent des médicaments innovants soit dans le cadre d'un accès compassionnel ou précoce (anciennement ATU), soit hors AMM pour les médicaments déjà autorisés chez l'adulte à partir 1^{er} janvier 2007 (date d'entrée en vigueur du règlement Européen relatif aux médicaments à usage thérapeutique). Ainsi, de janvier 2012 à février 2015, ce sont 1520 premières demandes d'ATU nominatives (et de renouvellement) d'un médicament anticancéreux (59%) (16 spécialités différentes) ou d'un médicament de support (41%) qui ont été délivrées par l'agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) pour des enfants et adolescents. En revanche, il n'y a aucune donnée sur les prescriptions hors AMM. Depuis 2015, le panel des nouveaux médicaments anticancéreux s'est significativement élargi et ce sont 68 spécialités qui ont été prescrites en compassionnel chez l'adulte comme chez l'enfant avant leur première AMM. Pour toutes ces prescriptions, les données de sécurité et d'efficacité sont rares avec une sous-déclaration notoire en pharmacovigilance

Le registre SACHA a pour objectif de colliger des données de sécurité et d'efficacité des molécules innovantes prescrites à la population pédiatrique et jeune adulte, dans les conditions réelles d'utilisation des médicaments chez l'enfant et l'adolescent, en utilisant un outil validé (Ennov EDC) et en s'appuyant sur le réseau des organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatriques (OIR) identifiés par l'INCa depuis 2010 et responsables de l'organisation des Réunions de Concertation

Pluridisciplinaires Pédiatriques Interrégionales (RCPPI) et nationales qui discutent chaque cas de rechute afin de définir les meilleures options thérapeutiques

Les objectifs de de SACHA sont de :

- Enregistrer les données d'accès des enfants, adolescents et jeunes adultes en échecs thérapeutiques et non éligibles à un essai clinique aux molécules innovantes, qu'il s'agisse de thérapies ciblées, d'immunothérapies ou de chimiothérapies.
- Encadrer les prescriptions hors AMM et les demandes d'autorisation d'accès précoce ou d'accès compassionnel
- Sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi organisé des patients
- Evaluer la tolérance et l'efficacité de ces traitements, en condition réelle d'utilisation
- Rédiger des recommandations.

Le suivi de la tolérance des traitements innovants au moyen des déclarations adéquates de pharmacovigilance est un enjeu de santé publique car indispensable au contrôle de la qualité des soins et de la sécurité des patients. Cette étude répond ainsi à trois des priorités nationales actuelles des tutelles, dans le contexte d'une population spécifique et vulnérable d'enfants :

- Axe 4 du Plan Maladies Rares 2 : garantir la qualité de la prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare : faciliter l'accès aux médicaments spécifiques, faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux, améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques, sécuriser les conditions de prescription des médicaments dans le champ des maladies rares. Il s'agit de permettre à l'ANSM, à l'Inca et à la haute autorité de santé (HAS), d'identifier ceux de ces médicaments qui sont présumés indispensables (besoin réel, rationnel du bénéfice observé)
- Objectif du Plan Cancer 3 : améliorer l'accès des enfants, adolescents et adultes jeunes à l'innovation et à la recherche

- Missions de l'ANSM, en accord avec la loi du 29/12/2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, avec une préoccupation particulière pour les prescriptions réalisées hors AMM.

1.2. Méthodologie

SACHA est une étude observationnelle rétrospective/prospective, multicentrique nationale. Puisqu'elle ne modifie pas la pratique clinique courante (diagnostic, traitement, surveillance, suivi), il s'agit d'une étude non interventionnelle considérée comme une recherche impliquant la personne humaine de type 3 (RIPH 3) selon la loi Jardé. Le protocole SACHA a été approuvé par le CPP IDF VII le 23-12-2019 et prévoit d'inclure 750 patients en 5 ans, avec une durée globale de six ans (au moins un an de suivi des patients). L'étude est officiellement enregistrée sous le N° ID-RCB : 2019-A01317-50.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Âge ≤ 25 ans au moment de l'inclusion dans l'étude
- Patient porteur d'une tumeur pédiatrique ou d'une leucémie en échec thérapeutique ou en rechute sans options thérapeutiques standards. Exceptionnellement, des patients en première ligne de traitement sans options thérapeutiques standards, peuvent aussi être inclus (e. g: neurofibrome plexiforme inopérable et inhibiteurs de MEK, fibrosarcome infantile et inhibiteurs de NTRK).
- Patient non éligible dans un essai clinique de phase précoce ouvert aux inclusions sur le territoire français ou refus d'inclusion
- Patient traité par un nouveau médicament innovant et discuté à une RCCPI dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce ou d'une autorisation d'accès compassionnel délivrée par l'ANSM ou d'une prescription hors AMM d'un médicament déjà autorisé chez l'adulte. Les patients adultes qui reçoivent un médicament autorisé (AMM) chez l'adulte mais pas chez l'enfant ne sont pas éligibles
- Patients pris en charge dans l'un des centres de la SFCE autorisés à prescrire la chimiothérapie

- Patient n'ayant pas formulé d'opposition à participer après avoir été informé de l'étude. Sauf en cas de décès, le patient doit pouvoir et être enclin à coopérer à l'étude.

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Patient inclus dans un essai clinique de phase précoce ouvert aux inclusions sur le territoire français.
- Refus oral de participation du patient ou de ses représentants légaux, à la lecture de la note d'information spécifique à l'étude.
- Patient sous tutelle ou curatelle, privé de liberté ou dans l'impossibilité de manifester son opposition à participer à l'étude

L'inclusion dans SACHA se fera par le médecin référent, en cas de non-opposition du patient et/ou de ses représentants légaux après lecture de la note d'information.

Les données d'efficacité et de toxicité sont collectées par le médecin oncologue prescripteur ou par un attaché de recherche clinique (ARC) du centre où est inclus le patient. Les informations sont mises à jour tous les 3 mois ou en cas de décès du patient. Un CRF spécifique à l'étude est implémenté dans Ennov EDC.

Pour chaque patient, les fiches suivantes sont créées :

- Une fiche d'inclusion ;
- Une fiche patient contenant notamment ses données démographiques (initiales, âge, date de naissance), le sexe, le type de cancer et sa localisation ainsi que sa description histopathologique, les lignes de traitements antérieurs et ses traitements concomitants, les comorbidités et le profilage moléculaire de la tumeur. Cette fiche est par la suite complétée à la suite des consultations médicale ou hospitalisations avec notamment les résultats d'examens médicaux biologiques et radiologiques ;
- Une fiche de traitement innovant avec la posologie, la date de début, les actions prises avec le traitement (réduction de dose, arrêt définitif, arrêt temporaire) ;
- Une fiche d'évaluation de l'efficacité ;
- Une fiche d'arrêt de traitement ;

- Une fiche CERFA PV pour saisir les effets indésirables cliniques de grade CTCAE supérieur ou égal à 2 ou biologiques de grade supérieur ou égal à 3.

Les données sont collectées via Ennov EDC (Delta Consultants), un outil validé de capture et de gestion des données des essais cliniques qui se décline sous forme d'une application full web, accessible par un simple navigateur ne nécessitant aucune installation sur les postes. Elle est conforme aux exigences réglementaires en vigueur (MR003,) et permet le codage MedDRA des effets indésirables et la génération des formulaires de déclaration de Pharmacovigilance. La déclaration des effets Indésirables par l'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance (UFPV) au moment où ils sont constatés, permet de renforcer la surveillance des patients sur les risques identifiés et/ou potentiels. Une validation est par la suite réalisée conformément au plan de data management défini conjointement entre l'UFPV et la société de recherche contractuelle, qui gère le cahier d'observation de l'étude (Ennov EDC).

Des audits peuvent être effectués à tout moment par des personnes mandatées par Gustave Roussy afin de s'assurer de la qualité des données collectées et de la validité des résultats.

Pour tous les dossiers, une revue médicale est effectuée par le médecin investigateur de l'étude, et chaque dossier de patient est discuté lors des RCPPI (Réunions de Concertations Pluridisciplinaires Pédiatriques Interrégionales) organisées par les OIR.

Cette organisation est détaillée dans la figure 2 [5].

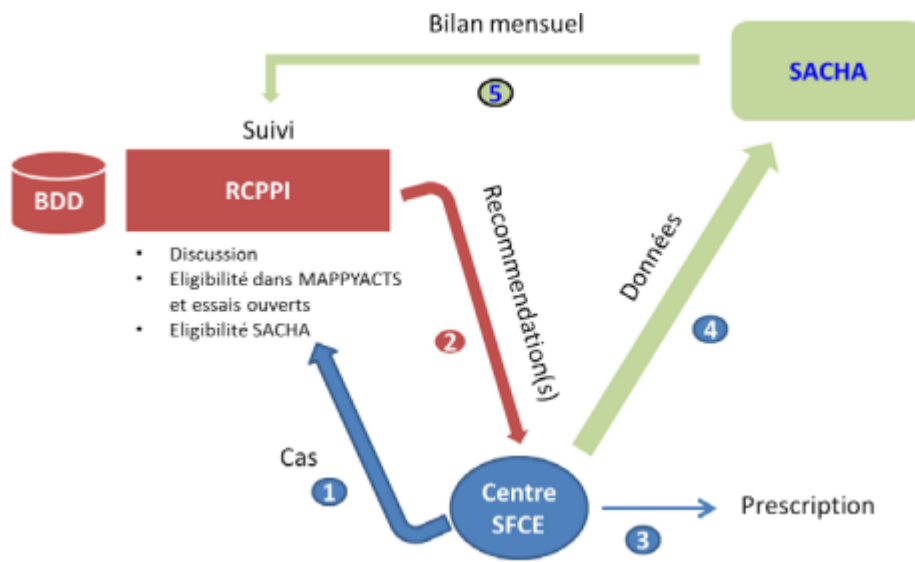


Figure 2 Méthodologie de l'étude SACHA (adapté du protocole de l'étude SACHA [5])

Afin d'évaluer l'efficacité de chaque traitement, la meilleure réponse depuis le début du traitement à la rechute ou à la progression sera évaluée grâce à des critères standards pour chaque type de tumeur.

Les effets indésirables sont codés grâce au dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et décrits avec notamment le délai d'apparition, l'évolution, la durée de l'effet, le délai de régression à l'arrêt ou à l'instauration du traitement correcteur.

Pour l'évaluation de la toxicité est pris en compte le nombre d'effets indésirables par traitement ou par association de traitement avec leurs répartitions par « *System Organ Class* » (SOC), la sévérité selon la classification du *National Cancer Institute* avec le grade CTCAE (pour Common Terminology criteria for adverse events), la gravité, le caractère attendu ou inattendu de l'effet, et l'impact sur la prise en charge du patient.

Les caractéristiques des patients ayant présenté des effets indésirables seront comparées aux caractéristiques de toute la population étudiée avec un intérêt particulier porté aux effets graves et/ou inattendus et/ou sévères.

1.3. Prescription des molécules innovantes

Sont suivis dans cette étude les traitements antitumoraux autorisés depuis le 1^{er} janvier 2007 (date de la promulgation du règlement Européen relatif aux médicaments à

usage thérapeutique) et jugés d'intérêt par le comité scientifique ou en accès précoce et accès compassionnel.

Ci-dessous, une liste non-exhaustive des principales molécules innovantes hors-AMM pour lesquelles sont collectées des informations :

Tableau 1 : Liste des molécules innovantes suivies dans l'étude SACHA

Type		Molécule
Immunothérapie		Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab
Anticorps monoclonaux	Inhibiteurs de tyrosines kinases	Cabozantinib, pazopanib, regorafenib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib
	Inhibiteurs de BRAF	Vemurafenib, dabrafenib
	Inhibiteurs de MEK	Trametinib , cobimetinib
	Inhibiteurs de ALK	Crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib
	Inhibiteurs de mTOR	Temsirolimus
	Inhibiteurs de Hedgehog	Sonidegib, vismodegib
	Inhibiteurs de NTRK	Larotrectinib, entrectinib
Autres		Olaparib, ribociclib, palbociclib, brentuximab vedotin, panobinostat, l'inotuzumab (anti-CD22), azacytidine, venetoclax, bortezomib,

	midostaurine, quizartinib, gilterinib, carfilzomib
--	--

Ces molécules seront prescrites en hors AMM, en accès compassionnel ou en accès précoce.

1.3.1. Prescriptions hors AMM

Les molécules déjà autorisées chez l'adulte sont prescrites en utilisation hors AMM chez les enfants car elles sont prescrites dans un groupe d'âge et/ou une indication qui n'est pas autorisé dans le cadre de l'AMM du médicament.

Par exemple, Mekinist® (trametinib), comprimé pelliculé possède actuellement une AMM dans le traitement du mélanome et du cancer bronchique non à petites cellules chez l'adulte. Dans le cadre de l'étude SACHA, ce médicament est prescrit en hors AMM pour le traitement du gliome de bas grade chez les enfants atteints d'une mutation BRAF V600E.

1.3.2. Autorisations d'accès précoce (AAP)

Le but de ce dispositif est de permettre aux patients atteints de maladies graves, rares ou invalidantes, ne pouvant pas être inclus dans un essai clinique, ou ne pouvant pas attendre la mise sur le marché du médicament, de pouvoir accéder de manière précoce à des médicaments n'ayant pas encore obtenu leur AMM et pour lesquels le laboratoire s'engage à demander une AMM ou une extension d'AMM, ou pour lesquels ces derniers sont en cours d'évaluation.

Cela permet également de récolter des données de sécurité en vie réelle et d'améliorer la sécurité et la prise en charge des personnes malades. Cette autorisation est accordée par la HAS sur avis de l'ANSM. Les AAP remplacent les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATUc) [16].

1.3.3. Autorisations d'accès compassionnel (AAC)

L'accès compassionnel à un médicament innovant dans le cadre d'un traitement d'une maladie grave ou rare, permet un accès dérogatoire à un médicament pour lequel

l'industriel qui le commercialise ne prévoit pas de démarche dans le cadre d'une AMM en France. Les AAC remplacent les autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) [17].

1.3.4. Pharmacovigilance

Les ARC (Attachés de Recherche Clinique) sont en charge de saisir tous les effets indésirables cliniques de grade CTCAE ≥ 2 et biologiques de grade CTCAE ≥ 3 reliés à l'une de ces molécules dans le CRF (*Case Report Form*).

L'Unité Fonctionnelle de Pharmacovigilance (UFPV) revoit systématiquement les effets inattendus et/ou graves. Ces derniers sont documentés grâce à des comptes rendus d'hospitalisation, des résultats des examens, et une confirmation du lien de causalité est demandée à l'investigateur. La documentation de ces cas consiste à récupérer des informations telles que les dates de début et de fin de l'effet, les conséquences sur le traitement (traitement arrêté définitivement ou temporairement, dose diminuée, pas de changement de dose), les traitements correcteurs, l'évolution.

Pour les cas graves et/ou inattendus, un CERFA de pharmacovigilance est généré automatiquement. Un narratif incluant la relation de causalité est rédigée par l'UFPV. Le CERFA est ensuite envoyé au centre régional de pharmacovigilance de Créteil.

1.4. Recensement des bases de données de vie réelle

Du fait de l'importance des données de vie réelle dans l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, la HAS a mis en place un recensement des sources de données de vie réelle.

En effet, la HAS a établi une liste exhaustive des études et des ressources potentiellement utilisables par les acteurs industriels afin de satisfaire aux demandes de données supplémentaires émises par les commissions d'évaluation des produits de santé. La HAS publiera de manière concise les réponses à cet appel à recensement, à condition que la source de données présentée soit considérée comme appropriée pour répondre aux demandes de données complémentaires. Les sources de données pourront également être spécifiquement mentionnées dans les libellés des demandes de données émises par la HAS [18].

Parmi les sources de données retenues dans le cadre de ce recensement figure l'étude SACHA.

Au niveau européen, SACHA a également répondu à l'appel de recensement Darwin [19]. L'Agence européenne des médicaments (EMA) et le réseau européen des organismes de réglementation des médicaments ont créé un centre de coordination afin de fournir des données probantes en temps voulu et fiables sur l'utilisation, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain, y compris les vaccins, à partir de bases de données de soins de santé réels dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). Cette capacité est appelée le Réseau d'Analyse de Données et d'Investigation en Vie Réelle (DARWIN EU®).

2. Données des RCP

2.1. RCP du trametinib

Le trametinib (Mekinist®) est un agent antinéoplasique inhibiteur de Mek faisant partie de la classe thérapeutique des inhibiteurs de protéine kinase. Il est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique suisse Novartis. [20]

2.1.1. Mécanisme d'action

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 et MEK 2 et de l'activité des kinases.

Ainsi, le trametinib inhibe la phosphorylation de MEK par BRAF ainsi que l'activité kinase de MEK sur ERK1 et ERK 2. Le trametinib inhibe ainsi la prolifération des lignées cellulaires exprimant la mutation BRAF V600.

Dans les essais cliniques, une recherche de la mutation V600E était effectuée sur l'échantillon tumoral le plus récent (métastase ou tumeur primitive) grâce à une PCR validée et développée par Response Genetics Inc permettant de différencier des mutations V600E et V600K.

La tumeur primitive ou issue d'un site métastatique était testée par un dispositif réservé à un usage expérimental (IUO : investigational use only assay). Ce test était une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR) spécifique de l'allèle réalisée sur l'ADN provenant d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine

(FFPE). Le test a été spécialement conçu pour différencier les mutations V600E et V600K.

Seuls les sujets ayant des tumeurs avec mutations BRAF V600E ou V600K étaient éligibles pour participer à l'étude.

Par la suite, tous les prélèvements des patients ont été re-testés à l'aide du test validé et marqué CE bioMérieux (bMX) THxID BRAF. Le test THxID BRAF est une PCR spécifique de l'allèle réalisée sur de l'ADN extrait d'un tissu tumoral fixé au formaldéhyde et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test a été conçu pour détecter les mutations V600E et V600K du gène BRAF avec une sensibilité élevée.

2.1.2. Indication(s)

Actuellement, Mekinist® a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les patients adultes atteints d'une mutation BRAF V600, dans le traitement adjuvant du mélanome chez les patients adultes atteints d'une mutation BRAF V600 après résection complète, et dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients atteints d'une mutation BRAF V600.

Dans ces trois indications, le tramétinib peut être utilisé seul ou en association avec le dabrafénib qui est un inhibiteur des RAF kinases. Cette association permet d'inhiber deux kinases de la voie RAS/RAF/MEK/ERK.

Avant toute initiation de traitement, les patients doivent faire un test confirmant la mutation BRAF V600. En effet, l'efficacité du tramétinib n'a pas été prouvée chez les patients non porteurs de la mutation BRAF V600.

La posologie recommandée de tramétinib, seul ou en association avec le dabrafénib, est de 2 mg une fois par jour.

2.1.3. Profil de tolérance chez l'adulte et dans les essais cliniques

L'efficacité et la sécurité du tramétinib en monothérapie ont été évalués dans plusieurs essais cliniques: MEK114267 (METRIC), MEK113583 et MEK111054. [19]

Tableau 2 : Résumé des études MEK114267 (METRIC), MEK113583 et MEK111054

Etude	Indication	Nombre de patients traités	Efficacité	Toxicité
MEK114267 (METRIC)	Mélanome chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 E/K	322 (178 recevant trametinib et 95 recevant chimiothérapie)	PFS médiane supérieure dans le groupe recevant du trametinib (4,8 mois (4,3 ; 4,9)) par rapport au groupe recevant la chimiothérapie (1,5 mois (1,4 ; 2,7))	<p>Trametinib : au moins 26,64% EIG et au moins 98,10% EI avec effets indésirables les plus fréquents : éruption cutanée, diarrhée, fatigue, œdème périphérique, nausées et dermatite acnéiforme.</p> <p>Chimiothérapie : au moins 22.22% EIG et au moins 88.89% EI</p>
MEK113583	Mélanome métastatique chez des patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, V600K, V600D préalablement traités par un inhibiteur de BRAF (cohorte A) ou non (cohorte B)	97 (40 pour la cohorte A et 57 pour la cohorte B)	<p>Cohorte A : PFS 1,8 mois</p> <p>Cohorte B : PFS 4 mois</p>	Bonne tolérance. Effets indésirables les plus fréquents : EI de type cutané, nausée, œdèmes périphériques, diarrhée, démangeaisons, fatigue.

MEK111054	206	Tumeurs solides et lymphome	PFS médiane 5,7 mois	Tous les patients (100%) ont présenté au moins un événement indésirable tous grades confondus. Les plus fréquents (>=40%) : éruption cutanée, diarrhée, nausée, vomissements, fatigue, oedèmes périphériques
------------------	-----	--------------------------------	-------------------------	---

Dans les essais cliniques, un test de détection de la mutation BRAF V600 était systématiquement réalisé sur l'échantillon tumoral le plus récent afin à l'aide d'un test PCR en temps réel validé et développé par Response Genetic Inc conçu pour différencier les mutations BRAF V600E et V600K. Seuls les patients porteurs de ces mutations étaient éligibles à l'inclusion dans l'étude.

L'étude de phase III MEK114267 [21], randomisée, ouverte, a permis d'étudier le tramétinib chez des patients porteurs d'une mutation BRAF V600 E/K présentant un mélanome non résecable ou métastatique et qui n'avaient jamais reçu de traitement antérieur.

Les patients ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant un traitement par tramétinib une fois par jour, et l'autre recevant un traitement standard par de la chimiothérapie (dacabazine ou paclitaxel toutes les 3 semaines).

Le critère d'évaluation principal était l'évaluation de la survie sans progression du tramétinib par rapport à la chimiothérapie. Les résultats ont démontré une meilleure survie chez les patients recevant du tramétinib.

L'étude de phase II MEK113583 [22], a permis d'évaluer le trametinib chez des patients porteurs de mutation V600K, V600D ou V600 E, préalablement traités par un inhibiteur de BRAF, avec ou sans traitement antérieur (cohorte A), ou chez des patients préalablement traités par chimiothérapie ou immunothérapie, sans traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF (cohorte B). La cohorte A n'a pas montré d'activité clinique chez les patients ayant présenté une progression de la maladie lors d'un traitement antérieur par BRAF. Par ailleurs, il semblerait que les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF rendent moins efficace une monothérapie par inhibiteur de MEK. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux cohortes étaient des affections cutanées, les nausées, l'œdème périphérique, la diarrhée, les démangeaisons et la fatigue. Aucun cas de carcinome épidermoïde n'est survenu.

MEK111054 [23] est une étude d'escalade multidoses qui vise à étudier la dose maximale tolérée, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du trametinib dans les tumeurs solides et les lymphomes. Elle a inclus 206 patients. L'efficacité du trametinib en monothérapie a été étudiée sur un échantillon de 30 patients dans cette étude. Les résultats ont notamment montré une survie sans progression médiane de 5,7 mois. En ce qui concerne les données de sécurité, 206 patients (100%) ont présenté au moins un événement indésirable tous grades CTCAE confondus. Les événements indésirables, ayant une fréquence supérieure ou égale à 40%, étaient l'éruption cutanée, la diarrhée, la nausée, les vomissements, la fatigue et l'œdème périphérique.

De manière générale dans le RCP [20], les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le trametinib en monothérapie sont de type gastro-intestinales (diarrhées et nausées), vasculaires (hypertension, hémorragie), respiratoires (toux, dyspnée), cutanées (éruption cutanée, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie), troubles généraux et anomalies au site d'administration (fatigue, œdème périphérique).

Les essais cliniques ont permis d'évaluer la sécurité de l'utilisation du trametinib en colligeant les événements indésirables, leur sévérité, leur fréquence, et leur gravité, afin d'évaluer le rapport bénéfice risque du médicament. Parmi ces événements, des cas de diminution de la FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) ont été rapportés chez certains patients avec un délai de survie médian entre 2 et 5 mois. Les

patients présentant une dysfonction du ventricule gauche de stades II, III ou IV ayant présenté dans les 6 derniers mois un syndrome coronarien aigu, une arythmie non contrôlée et une hypertension artérielle non contrôlée ont été exclus des essais cliniques.

Aussi, des cas de pyrexie ont été rapportés, événement majorée par l'utilisation concomitante de dabrafenib. Des troubles visuels tels qu'une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle ont également été notifiés. La sécurité de l'utilisation du trametinib chez les patients présentant des facteurs prédisposant à l'occlusion de la veine rétinienne tel qu'un glaucome, une hypertension oculaire non contrôlée, une hypertension artérielle non contrôlée, ou un diabète non contrôlé n'a pas été démontrée. De ce fait, son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Ont aussi été rapportés des cas d'insuffisance rénale, de pancréatite, des événements hépatiques (augmentation des ASAT, augmentation des ALAT) et des saignements.

A noter que l'efficacité et la sécurité du trametinib n'ont pas été évalués chez des patients non porteurs d'une mutation BRAF V600 E.

2.2. RCP du dabrafenib

Le dabrafenib, commercialisé sous le nom de spécialité Tafinlar[®], est un agent anti-néoplasique, inhibiteur de BRAF. Il est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Novartis. [24]

2.2.1. Mécanisme d'action

La mutation du gène BRAF est estimée à 50% dans les mélanomes. La mutation BRAF V600E représente quant à elle 90% des mutations de BRAF retrouvées dans les mélanomes.

Le dabrafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF dont la protéine BRAF.

Ainsi, la présence d'une mutation BRAF V600 doit être confirmée avant d'initier tout traitement avec le dabrafenib, seul ou en association avec le trametinib.

L'association du dabrafenib au Trametinib permet l'inhibition simultanée de deux kinases de la voie Ras-ERK et un effet potentialisé.

La dose recommandée de dabrafenib, seul ou en association au trametinib, est de 150 mg deux fois par jour soit 300 mg au total par jour.

2.2.2. Indication(s)

Le dabrafenib est utilisé chez l'adulte en monothérapie ou en association avec le Trametinib dans le traitement du mélanome métastatique ou non résecable chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600, dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète chez les patients atteints d'une mutation BRAF V600, et dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.

2.2.3. Profil de tolérance chez l'adulte et dans les essais cliniques

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib en monothérapie ont notamment été établis lors des essais cliniques BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2) chez des patients présentant des mélanomes résecables ou métastatiques. Les effets indésirables les plus fréquents étaient hyperkératose, céphalées, pyrexie, arthralgies, fatigue, nausées, papillomes, alopecie, éruptions cutanées et vomissements.

Tableau 3 : Résumé des études BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2)

Etude	Nombre de patients	Indication	Efficacité	Toxicité
<u>BRF113683</u> <u>(BREAK-3)</u>	251 (bras A : 187, bras B : 63)	Mélanome avancé ou métastatique chez des patients portant une mutation BRAF	Bras A : PFS 6.9 mois (5.5 to 9.0) Bras B : PFS 2.7 mois (1.4 to 3.2)	Bras A : EI chez 53% Bras B : EI chez 44%
BRF113929 (BREAK-MB)	172 (bras A : 74, bras B : 65)	Mélanome métastatique au cerveau chez des patients porteurs d'une mutation	Bras A : PFS 16,1 mois Bras B : PFS 16 mois	Bras A : EI graves chez 29,21%, non graves chez 88,76%

		BRAF V600E ou V600K		Bras B : EI graves chez 37,35%, non graves chez 89,16
BRF113710 (BREAK-2)	92	Mélanome métastatique avec mutation BRAF	PFS 6.3 mois	EI graves 35,87% EI non graves 90,22%

L'étude de phase III BREAK-3 est une étude randomisée et ouverte qui compare l'efficacité, la sécurité et la tolérance du dabrafenib (bras A) à la dacarbazine (bras B) chez des patients atteints d'un mélanome avancé ou métastatique pourtant une mutation BRAF V600E nouvellement diagnostiqués [25]. Au total, 251 patients ont été inclus, 187 dans le bras A et 63 dans le bras B. La survie sans progression était plus élevée dans le bras recevant du dabrafenib. Par ailleurs, 53% des patients recevant du dabrafenib ont présenté au moins un événement indésirable.

L'étude BRF113929 a permis d'étudier l'efficacité, la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance d'une dose orale de 150 mg de dabrafenib deux fois par jour chez les patients atteints de mélanome métastatique au cerveau présentant une mutation BRAF V600E ou V600K [26]. Seuls les patients du groupe A ont préalablement reçu un traitement local des métastases au cerveau, et les patients du groupe B n'ont reçu aucun traitement préalable des métastases. Au total, 172 patients ont été inclus, dont 74 dans le groupe A et 65 dans le groupe B.

Dans le groupe A, 88,76% des patients ont présenté au moins un événement indésirable non grave et 29,21% ont présenté au moins un événement indésirable grave. Dans le groupe B, 89,16% des patients ont présenté au moins un événement indésirable non grave et 37,35% ont présenté au moins un événement indésirable grave. Dans les deux cohortes, les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient la nausée, les vomissements, l'hyperkératose, l'éruption cutanée, l'alopecie, l'arthralgie, la pyrexie et la fatigue.

L'étude BRF113710 de phase II, à bras unique et en accès ouvert, vise à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du dabrafenib chez des patients atteints de

mélanome métastatique avec mutation BRAF [27]. La médiane de survie sans progression était de 6,3 mois. Pour ce qui est de la toxicité, 90,22% des patients ont présenté au moins un événement indésirable non grave et 35,87% des patients ont présenté au moins un événement indésirable grave. Les événements les plus fréquents étaient l'hyperkératose, l'alopecie, les céphalées, la baisse d'appétit, la fatigue, la pyrexie, les nausées et les vomissements.

Au total, dans les trois essais cliniques BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), et BRF113710 (BREAK-2), les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkératose, les maux de tête, la fièvre, l'arthralgie, la fatigue et les nausées.

Des cas de carcinome épidermoïde cutané, la survenue d'un nouveau mélanome primaire, des malignités non cutanées, des insuffisances rénales, des pancréatites, des uvéites et des cas de prolongation de l'intervalle QT ont également été rapportés.

Des expérimentations *in vitro* ont démontré une activation paradoxale de la signalisation de la MAP-kinase dans des cellules de type sauvage BRAF avec des mutations de RAS lorsqu'elles sont exposées à des inhibiteurs de BRAF, ce qui expliquerait l'augmentation du risque de malignité non cutanée.

Environ 1% des patients ont présenté des insuffisances rénales. Des cas néphrite granulomateuse ont également été rapportés.

Les autres événements indésirables nécessitant une surveillance particulière ayant été signalés dans les essais cliniques incluent l'uvéite, la pancréatite, l'hyperglycémie et la prolongation de l'intervalle QT.

2.3. Trametinib en association avec le dabrafenib

L'objectif de cette association est double, d'une part pour tenter de réduire les mécanismes de résistance aux BRAF inhibiteurs lorsque les cellules cancéreuses trouvent le moyen de contourner l'action d'un seul médicament.

L'intérêt de cette association est l'amélioration de l'efficacité du traitement en bloquant la voie de signalisation MEK-ERK, impliquée dans le processus de croissance et de survie des cellules cancéreuses, à plusieurs niveaux. Des essais cliniques ont

démontré que cette association permet d'augmenter la survie sans progression par rapport à leur utilisation séparément.

Tableau 4 : Résumé des études MEK115306 (COMBI-d), MEK116513 (COMBI-V)

Etude	Nombre de patients	Indication	Efficacité	Toxicité
MEK115306 (COMBI-d)	423 (trametinib et dabrafenib : 211, trametinib et placebo 212)	Mélanome avec mutation BRAF	PFS trametinib et dabrafenib : PFS 10,2 mois PFS dabrafenib et placebo : 8,8 mois	Trametinib et dabrafenib : EI grave 47,85%, EI non grave 92,82% Dabrafenib et placebo : EI grave 37,91%, EI non grave 94,79%
MEK116513 (COMBI-V)	704 (trametinib et dabrafenib : 352, vemurafenib : 352)	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600E/K	PFS trametinib et dabrafenib 12,1 mois PFS vemurafenib : 7,3 dabrafenib	Trametinib et dabrafenib : EI graves 49,14%, EI non graves 96,57% Vemurafenib : EI graves 39,83%, EI non graves 97,71%

L'efficacité et la sécurité du trametinib en association avec le dabrafenib ont été évaluées dans des essais cliniques chez des patients porteurs d'une mutation BRAF V600, avec des mélanomes non résecables ou métastatiques. Dans ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient pyrexie, fatigue, nausées, frissons, céphalées, diarrhée, vomissements, arthralgie, éruption cutanée.

Parmi ces essais, les études de phase III MEK115306 (COMBI-d) et MEK116513 (COMBI-V), dans lesquelles les patients ont été traités par l'association trametinib et dabrafenib pour des mélanomes avec mutation BRAF V600. Par ailleurs, l'étude de phase III BRF115532 a permis d'étudier l'association en traitement adjuvant chez des

patients présentant un mélanome de stade III avec une mutation BRAF V600 après une résection complète. Enfin, l'étude de phase II BRF113928 a permis d'étudier l'association chez des patients porteurs d'une mutation V600 et présentant un cancer bronchique non à petites cellules.

L'étude MEK115306 (COMBI-d) de phase III était une étude randomisée en double aveugle comparant l'association trametinib et dabrafenib versus dabrafenib et placebo dans le traitement du mélanome cutané non résecable ou métastatique en première ligne de traitement chez les patients porteurs d'une mutation V600E ou V600K [28]. Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression, et le critère secondaire d'évaluation était la survie globale.

La survie globale à 5 ans chez les patients traités par trametinib et dabrafenib était 7 mois plus longue que chez les patients traités par dabrafenib seul. Les taux de survie à 5 ans étaient de 32% pour l'association trametinib et dabrafenib contre 27% pour le traitement par dabrafenib seul.

De manière globale, tous les indicateurs étaient en faveur de l'association trametinib et dabrafenib par rapport à la monothérapie dabrafenib avec notamment une amélioration significative de la qualité de vie et de la survie globale des patients et une progression de la maladie retardée.

En début d'essai, les patients ont rapporté des scores élevés de douleur liée à leur maladie. L'essai a démontré une amélioration du score de douleur chez les patients recevant l'association. Cependant, les scores de symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, diarrhée) étaient plutôt en faveur de la monothérapie avec dabrafenib. Cela peut s'expliquer par le fait que les événements indésirables de type gastro-intestinal étaient plus fréquents chez les patients recevant l'association.

La fièvre était l'événement indésirable le plus rapporté chez les patients recevant l'association (51% pour l'association, 28% pour la monothérapie).

L'étude MEK 116513 (COMBI-v) de phase III était une étude randomisée en ouvert comparant l'association trametinib et dabrafenib versus vemurafenib en monothérapie dans le mélanome résecable ou métastatique chez les patients porteurs d'une

mutation V600E ou V600K [29]. Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression, et le critère d'évaluation secondaire était la survie globale.

La survie globale à 5 ans pour le bras recevant l'association était environ 8 mois plus longue que dans le bras recevant le vemurafenib en monothérapie. Les taux de survie à 5 ans étaient de 36% pour l'association trametinib et dabrafenib contre 23% pour le traitement par vemurafenib en monothérapie.

En somme, l'étude a démontré une amélioration statistiquement et cliniquement significative en faveur de l'association trametinib et dabrafenib en comparaison avec le traitement par vemurafenib seul ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients.

En ce qui concerne la sécurité de ces molécules, l'association a démontré une diminution des événements indésirables liés au trametinib et au dabrafenib, lorsque les deux molécules sont en association, à l'exception de la pyrexie qui est plus fréquente avec l'association.

Par ailleurs, les événements indésirables de type gastro-intestinaux et de la pyrexie étaient plus fréquents dans le groupe recevant l'association par rapport au groupe recevant vemurafenib en monothérapie.

Chez les patients recevant l'association, la pyrexie peut être associée à des frissons, une déshydratation et une hypotension qui peut conduire à une insuffisance rénale aigue.

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), de nouveaux mélanomes primitifs, et de tumeurs malignes non cutanées ont été rapportés lors de traitement par trametinib en association avec dabrafenib [20].

Le tableau des effets indésirables du trametinib en association au dabrafenib, issu du RCP de Mekinist est en annexe 1 ci-dessous.

3. Situation des prescriptions hors AMM et demandes d'accès précoce et compassionnel chez l'enfant

Actuellement, le trametinib et le dabrafenib ont reçu des AMM dans le traitement des mélanomes et du cancer bronchique non à petites cellules chez l'adulte uniquement.

Dans le traitement du gliome du bas grade dans les populations pédiatriques, les médecins sont amenés à prescrire le tramétinib comprimés, seul ou en association avec le dabrafénib comprimés en prescription hors AMM, car ces médicaments n'ont reçu d'AMM ni dans cette indication, ni dans cette tranche d'âge.

Les demandes d'accès précoces et compassionnels sont autorisées par l'ANSM. Il existe un partenariat entre l'agence française du médicament et Gustave Roussy permettant l'accès aux patients ayant reçu une autorisation d'accès précoce ou compassionnel [30].

Ainsi, lorsqu'un patient reçoit un accord pour recevoir une molécule dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce ou compassionnel, Gustave Roussy a accès à ces données afin de demander l'inclusion du patient dans l'étude SACHA.

Le 29 juin 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a accordé une autorisation d'accès précoce pré-autorisation de mise sur le marché à l'association tramétinib et dabrafénib dans le traitement du gliome de bas grade chez certains patients à partir de 1 an [31].

Les indications exactes sont le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique et le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

La Commission de la Transparence (CT) a approuvé tous les critères d'éligibilité confirmant que cette spécialité était destinée au traitement d'une maladie grave, rare, et invalidante.

4. Données de la littérature

La sécurité et l'efficacité du tramétinib et du dabrafénib ont été établies chez les adultes dans le traitement du mélanome métastatique non résecable et du cancer bronchique non à petites cellules, mais n'ont pas encore été établies chez la population pédiatrique.

Un essai clinique (Essai clinique TADPOLE / EudraCT 2015-004015-20) dans la population pédiatrique a été mené par Novartis qui a permis l'autorisation de mise sur

le marché du tramétinib associé au dabrafénib dans le traitement de gliome de bas grade chez les enfants et adolescents à partir d'un an aux Etats-Unis. Le laboratoire a également déposé une demande d'extension d'AMM en cours d'évaluation par l'EMA avec les données de cet essai clinique.

Le tramétinib et le dabrafénib ont été prescrites en ATUn depuis 2019 puis un accès précoce pré-AMM a été initié depuis le 29 juin 2023 suite à la décision du collège de la haute autorité de santé [31] ce qui suppose que le rapport bénéfice risque de cette association est présumé favorable. L'ANSM a mis en ligne un RCP pré-AMM qui décrit notamment la toxicité de l'association tramétinib et dabrafénib dans la population pédiatrique [32].

Actuellement, les données de sécurité de ces médicaments dans les RCP ne sont basées que sur des essais cliniques réalisés chez l'adulte. De ce fait, il est concevable que le profil de tolérance du tramétinib et du dabrafénib chez les enfants puisse varier du fait de différents facteurs tels que l'âge, le poids, les comorbidités.

4.1. Essai clinique TADPOLE / EudraCT 2015-004015-20

Le 16 mars 2021, le laboratoire Novartis a annoncé que la Food and Drug Administration (FDA) a accordé son approbation à l'utilisation de la combinaison tramétinib et dabrafénib dans le traitement du gliome de bas grade avec une mutation BRAF V600E chez les patients pédiatriques âgés d'un an et plus [33]. Cette autorisation constitue une avancée majeure dans le traitement de ce cancer chez les enfants car c'est la première fois qu'un inhibiteur de BRAF/MEK est formulé pour des patients aussi jeunes. Cette combinaison constitue la première et seule option de traitement ciblé approuvée pour les patients pédiatriques atteints de gliome de bas grade avec une mutation BRAF V600E à ce jour.

Suite à la demande d'extension d'AMM du tramétinib auprès de l'EMA, et dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce, l'ANSM a mis en ligne le RCP pré-AMM du tramétinib. Les données de sécurité et d'efficacité du RCP sont basés notamment sur les résultats de l'essai clinique TADPOLE.

Dans l'ensemble, cette approbation représenterait une avancée majeure en Union Européenne dans le traitement du cancer pédiatrique, en offrant une option de

traitement ciblé pour une population qui disposait jusqu'à présent de choix thérapeutiques limités.

TADPOLE est un essai clinique de phase II qui a permis d'étudier la sécurité et l'efficacité de l'association tramétinib et dabrafénib dans le traitement du gliome de bas grade, en rechute, en progression ou réfractaire à une première ligne de traitement, chez les patients pédiatriques porteurs d'une mutation BRAF V600 [33]. Les patients ont été randomisés en deux cohortes, l'une recevant l'association tramétinib et dabrafénib (n=73) et l'autre recevant l'association carboplatine et vincristine (N=37), ce qui fait un total de 110 patients inclus.

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude TADPOLE

Nombre de patients	Tramétinib et dabrafénib (N=73)	Carboplatine et vincristine (N=37)
Masculin	29 (40%)	15 (41%)
Féminin	44 (60%)	22 (59%)
Age (années)		
Médian	10	8
Minimum	1	1
Maximum	17	17
Mutation BRAF		
V600E	70 (96%)	35 (95%)
Non mutant	0	1 (3%)
Autre	3 (4%)	0
Donnée manquante	0	1 (3%)
Durée traitement (mois)		
Médiane	Approximativement 17,4	Approximativement 7,8

La cohorte tramétinib et dabrafénib était constituée de 29 garçons et 44 filles. L'âge médian était de 10 ans [1 an – 17 ans]. Au total, 70 patients (96%) étaient porteurs

d'une mutation BRAF V600E et 3 patients (4%) étaient porteurs d'autres mutation BRAF.

La cohorte carboplatine et vincristine était constituée de 15 garçons (41%) et 22 filles (59%). L'âge médian était de 8 ans [1 an – 17 ans]. Au total, 35 patients (95%) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600 E et un patient (3%) avait un gène BRAF non mutant. L'information sur la mutation était manquante pour un patient.

Tableau 6 : Principaux résultats de l'étude TADPOLE

Critères d'évaluation	Trametinib et dabrafenib	Carboplatine et vincristine
Taux de réponse	46,6% (IC à 95 %, 34,8 %-58,6 %)	10,8 % (IC à 95 %, 3,0 %-25,4 %)
Médiane de survie sans progression (SSP)	20,1 mois (IC à 95 %, 12,8-NE)	7,4 mois (IC à 95 %, 3,6-11,8)

L'autorisation de la FDA se base sur les résultats de l'essai clinique TADPOLE, qui a montré un taux de réponse de 46,6% (IC à 95 %, 34,8 %-58,6 %) par rapport à 10,8 % (IC à 95 %, 3,0 %-25,4 %) pour les patients traités par carboplatine plus vincristine (n = 37 ; P < 0,001).

La médiane de la survie sans progression (SSP) était de 20,1 mois (IC à 95 %, 12,8-NE) pour dabrafenib/trametinib et de 7,4 mois (IC à 95 %, 3,6-11,8) pour carboplatine/vincristine (HR, 0,31 ; IC à 95 %, 0,17-0,55 ; P < 0,001).

Tableau 7 : Evènements indésirables survenus chez les patients de la cohorte trametinib et dabrafenib de l'étude TADPOLE

	Trametinib dabrafenib N (%)	et Carboplatine et vincristin N (%)
Nb patients ayant présenté au moins un évènement indésirable		
<i>Tous grades</i>	73 (100%)	33 (100%)
<i>Grades ≥ 3</i>	34 (47%)	31 (94%)
<i>Graves</i>	29 (40%)	13 (39%)
Nb patients ayant présenté au moins un évènement indésirable lié au traitement		
<i>Tous grades</i>	67 (92%)	32 (97%)
<i>Grades ≥ 3</i>	19 (26%)	29 (88%)
<i>Graves</i>	10 (14%)	8 (24%)

Sur les 73 patients de la cohorte trametinib et dabrafenib, 100% des patients ont présenté au moins un évènement indésirable tous grades confondus, 34 patients (47%) ont présenté au moins un évènement indésirable de grade CTCAE supérieur ou égal à 3, et 29 patients (40%) ont présenté au moins un évènement indésirable grave. Par ailleurs, 67 patients (92%) ont présenté au moins un effet indésirable relié au traitement tous grades confondus, 19 patients (26%) ont présenté au moins un effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3, et 10 patients (14%) ont présenté au moins un effet indésirable grave.

Sur les 37 patients de la cohorte carboplatine et vincristine, 100% ont présenté au moins un évènement indésirable, 31 (94%) ont présenté au moins un évènement indésirable de grade supérieur ou égal à 3, et 13 (39%) ont présenté au moins un évènement indésirable grave. Par ailleurs, 32 patients (97%) ont présenté au moins un effet indésirable, 88% ont présenté au moins un effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3, et 24% ont présenté au moins un effet indésirable grave.

Tableau 8 : Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable dans la cohorte trametinib et dabrafenib (fréquence \geq 5%)

SOC	LLT	Tous grades N (%)	Grade \geq 3 N (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	31 (42.5%)	5 (6.8%)
	Fatigue	15 (20.5%)	0
	Frissons	4 (5.5%)	0
Affections du système nerveux	Céphalée	13 (17.8%)	0
Affections gastro-intestinales	Vomissements	10 (13.7%)	0
	Diarrhée	8 (11.0%)	0
	Nausée	10 (13.7%)	0
	Douleur abdominale	6 (8.2%)	0
	Constipation	4 (5.5%)	0
	Stomatite	4 (5.5%)	0
	Douleur abdominale haute	4 (5.5%)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sécheresse cutanée	16 (21.9%)	0
	Eruption cutanée	10 (13.7%)	0
	Rash maculopapuleux	8 (11.0%)	1 (1.4%)
	Dermatite acnéiforme	7 (9.6%)	0
	Paronychie	6 (8.2%)	0
	Erythème	6 (8.2%)	0
	Panniculite	6 (8.2%)	0
	Eczéma	5 (6.8%)	0
	Erythème polymorphe	5 (6.8%)	0
	Prurit	5 (6.8%)	0
	Rash acnéiforme	4 (5.5%)	0
	Alopécie	2 (2.7%)	0

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	7 (9.6%)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	8 (11.0%)	0
	Globules blancs diminués	8 (11.0%)	0
	Neutropénie	4 (5.5%)	4 (5.5%)
Investigations	Gain pondéral	7 (9.6%)	4 (5.5%)
	Neutrophiles diminués	9 (12.3%)	3 (4.1%)
	ALAT augmentée	5 (6.8%)	0
	ASAT augmentée	5 (6.8%)	1 (1.4%)
	Globules blancs diminués	8 (11.0%)	0

Il a été montré que le profil de sécurité de cette combinaison thérapeutique est en adéquation avec les profils de tolérance déjà établis dans d'autres indications. Concernant les troubles généraux, la fièvre a été l'effet indésirable le plus fréquent, touchant 42.5% des patients dont 6.8% qui ont présenté une fièvre de grade supérieur ou égale à 3. La fatigue a également été un événement indésirable fréquent, touchant 20,5% des patients. Dans la catégorie des troubles généraux, nous notons également la survenue de frissons chez 5,5% des patients et d'asthénie chez 1,4%.

Par ailleurs, en ce qui concerne les troubles du système nerveux, 17.8% ont présenté au moins un épisode de céphalées.

Les affections du système gastro-intestinal ont été courantes avec des vomissements chez 13.7% des patients, des diarrhées chez 11%, des nausées chez 13.7%, des douleurs abdominales chez 8,2%, de la constipation chez 5,5%, la survenue de douleur abdominale supérieure chez 5,5%, et la survenue de stomatite chez 5,5%.

Les affections de la peau ont également été courantes. En effet, 21,9% des patients ont présenté une sécheresse cutanée, 13.7% ont présenté un rash, 11% ont présenté un rash maculopapuleux, 9,6% ont présenté une dermatite acnéiforme, 8,2% ont présenté une paronychie, un érythème ou une panniculite, 6,8% ont présenté un

eczéma, un érythème polymorphe ou un prurit, 5,5% ont présenté un rash acnéiforme. Enfin, 2,7% ont présenté une alopecie.

Pour ce qui est des problèmes respiratoires, thoraciques et médiastinaux, 9.6% de patients ont présenté une épistaxis. Dans les affections hématologiques, 11% des patients ont présenté une anémie ou une diminution des globules blancs, 5,5% des patients ont présenté une neutropénie de grade supérieur ou égal à 3 et 1,4% ont présenté une leucopénie.

Par ailleurs, dans la catégorie des investigations, nous pouvons noter la survenue de gain pondéral chez 9.6% des patients, une diminution des neutrophiles chez 12,3%, une d'augmentation des transaminases chez 6,8%, une diminutions des globules blancs chez 11%, une diminution des plaquettes chez 2,7%, et une perte de poids chez 2,7%.

Dans la catégorie des affections musculosquelettiques et systémiques, nous observons la survenue de douleurs aux extrémités chez 4,1% des patients et de myalgies chez 1,4%.

Enfin, dans la catégorie des troubles du métabolisme, nous observons une perte d'appétit chez 2,7%, d'hypomagnésémie chez 1,4% et d'hyponatrémie de grade supérieur ou égal à 3 chez 1,4% des patients.

4.2. Essai clinique ROAR

L'essai clinique de phase 2 ROAR est une étude clinique de type « panier », ce qui signifie que les patients sont regroupés en fonction de mutations génétiques puis traités avec une même thérapie ciblée bloquant la mutation étudiée.

Dans cette étude, huit groupes de patients atteints de cancers rares avancés porteurs de la mutation BRAF V600E ont été constitués. Ces patients ont été traités par l'association trametinib et dabrafenib [34].

Entre le 17 avril 2014 et le 25 juillet 2018, 206 patients ont été inclus dans l'étude, répartis dans plusieurs cohortes de cancer avancé, notamment cancer de la thyroïde anaplasique (ATC), cancer des voies biliaires (BTC), tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), gliome de bas grade (LGG), gliome de haut grade (HGG),

adénocarcinome de l'intestin grêle (ASI), leucémie à tricholeucocytes (HCL), et myélome multiple (MM).

Ci-dessous le nombre de patients et indications pour chaque groupe :

1. **Gliome de bas grade : 13 patients.**
2. Gliome de haut grade : 45 patients.
3. Cancer de la thyroïde anaplasique : 36 patients.
4. Cancer des voies biliaires : 43 patients.
5. Tumeur stromale gastro-intestinale : 1 patient.
6. Adénocarcinome de l'intestin grêle : 3 patients.
7. Leucémie à tricholeucocytes : 55 patients.
8. Myélome multiple : 19 patients.

La mutation BRAFV600E a été confirmée dans la plupart des cohortes. Les patients avaient un âge médian de 60,5 ans, avec une prédominance masculine (56 %).

Les patients ont reçu un traitement oral à base de dabrafenib et trametinib jusqu'à ce qu'ils présentent une toxicité inacceptable, une progression de la maladie ou un décès. La durée médiane d'exposition à ces médicaments a été d'environ 12,5 mois, et la majorité des patients les ont pris pendant plus de 6 mois.

Tableau 9 : Evénements indésirables survenus dans l'étude ROAR toutes cohortes confondues

Evènements indésirables	Nombre de patients (%)
<i>Total</i>	201 (97,6 %)
<i>Fièvre</i>	113 (54,9 %)
<i>Fatigue</i>	87 (42,2%)
<i>Nausée</i>	86 (41,7%)
Evènements indésirables liés au traitement	Nombre de patients (%)
<i>Total</i>	181 (87,9 %)
<i>Fièvre</i>	84 (40,8 %)
<i>Fatigue</i>	53 (25,7 %)
<i>Frissons</i>	52 (25,7 %)

Nausée	49, (23,8 %)
Eruption cutanée	42 (20,4 %)
Evènements indésirables de grade 3/4	
Total	122 (59,2%)
Neutropénie	15 (7,3%)
Anémie	6,3% (12,98%)
Pneumonie	4,4% (9,07%)

Au total, 111 patients (54 %) sont décédés, principalement en raison de la progression de la maladie, et 31 % ont quitté l'étude à la suite de la décision du promoteur de mettre fin à l'étude.

Indépendamment de leur rapport avec le traitement de l'étude, les patients de toutes les cohortes ont fait part d'événements indésirables, atteignant un total de 201 patients (97,6 %) dont 122 patients (59,2 %) qui ont présenté des événements indésirables de grade 3/4 (grade 3 : 50,5 % et grade 4 : 8,7 %).

Parmi les événements les plus fréquemment observés (mentionnés par ≥ 20 % des patients), on peut citer en priorité la fièvre (n = 113, 54,9 %), la fatigue (n = 87, 42,2 %) et la nausée (n = 86, 41,7 %). Pour ce qui est des événements de grade 3/4, la neutropénie s'est révélée être l'événement indésirable de grade 3/4 le plus fréquent, avec 15 patients (7,3 %) touchés, suivie de près par l'anémie (6,3 %) et la pneumonie (5,3 %). Neuf patients (4,4 %) ont présenté des EI de grade 5, mais ces décès ne sont pas attribuables aux médicaments de l'étude.

Concernant l'ensemble des cohortes, on a noté que 181 patients (87,9 %) ont signalé des effets indésirables (de tous grades) en relation avec le traitement de l'étude, que ce soit avec le dabrafenib ou le trametinib. Parmi ces effets indésirables liés au traitement, les plus fréquents (déclarés par ≥ 10 % des patients) étaient principalement la fièvre (n = 84, 40,8 %), la fatigue (n = 53, 25,7 %), les frissons (n = 52, 25,7 %), la nausée (n = 49, 23,8 %) et l'éruption cutanée (n = 42, 20,4 %).

La cohorte gliome de bas grade a inclus 13 patients dont 4 (31%) étaient des hommes et 9 (69%) étaient des femmes [35]. L'âge médian était de 33 ans [18-58]. Parmi eux, 8 patients (62%) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Tableau 10 : Taux de réponse de l'association tramétinib et dabrafénib chez les patients traités d'un gliome de bas grade de l'étude ROAR

Meilleure réponse	N (%)
Réponse complète	1 (8%)
Réponse partielle	6 (46%)
Réponse mineure	2 (15%)
Maladie stable	3 (23%)
Maladie progressive	1 (8%)
Non évaluable	0

L'évaluation du taux de réponse de la cohorte gliome de bas grade a montré des réponses variées. En effet, 8% des patients ont présenté des réponses complètes, 46% des réponses partielles, 15% des réponses mineures, 23% une maladie stable et 8% une maladie progressive.

Tableau 11 : Répartition du nombre de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable (fréquence supérieure ou égale à 15%) dans la cohorte gliome de bas grade de l'étude ROAR

SOC	LLT	Grade 1-2 N (%)	Grade 3 N (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	6 (46%)	2 (15%)
	Fièvre	8 (62%)	0
Affections du système nerveux central	Céphalée	6 (46%)	1 (8%)
Affections gastro-intestinales	Nausées	7 (54%)	0
	Vomissements	4 (31%)	0
	Constipation	4 (31%)	0
	Diarrhée	3 (23%)	1 (8%)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	4 (31%)	0
Troubles musculo-squelettiques	Arthralgie	4 (46%)	1 (8%)
Investigations	Augmentation ASAT	3 (23%)	0
	Augmentation ALAT	3 (23%)	0
	Diminution globules blancs	3 (23%)	0
Affection du système sanguin	Anémie	4 (31%)	0
Affections respiratoires	Toux	3 (23%)	0

Dans la cohorte gliome de bas grade, 8 patients (61%) ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus courants étaient la fatigue (46%) et la fièvre (62%) pour les grades 1-2 contre 15% de fatigue pour les grades 3. La céphalée de grade 1-2 est survenue chez 46% des patients et chez 8% des patients pour le grade 3.

En ce qui concerne les affections gastro-intestinales, les nausées, les vomissements, la constipation et la diarrhée étaient observés fréquemment pour les grades 1-2 avec des fréquences de 54%, 31%, 31% et 23%. La diarrhée de grade 3 avait une fréquence de 8%.

Par ailleurs, 31% des patients ont présenté des éruptions cutanées. Les douleurs articulaires étaient également courantes avec une fréquence de 46% pour les grades 1-2 contre 8% pour le grade 3. Dans la catégorie infections, des nasopharyngites étaient fréquemment observés car survenues chez 38% des patients.

Il a été observé des augmentations d'ASAT et des ALAT, une réduction du nombre de globules blancs, toutes observées à une fréquence de 23% pour les grades 1-2 et une fréquence de 8% pour l'augmentation d'ASAT.

Des cas d'anémie ont été observés avec une fréquence de 31%. Enfin, 23% des patients ont présenté une toux.

Résultats et analyses

1. Présentation de la cohorte trametinib et dabrafenib de SACHA

Dans cette cohorte, l'échantillon de patients a été constitué à partir des patients inclus dans SACHA, porteurs d'une mutation BRAF V600E, recevant du trametinib en association avec le dabrafenib dans le traitement de gliome de bas grade.

Au total, 18 patients atteints de gliome de bas grade, et traités par l'association trametinib et dabrafenib ont été inclus dans cette cohorte. Parmi eux, 10 patients (55,6%) reçoivent les traitements dans le cadre d'un accès précoce ou d'un accès compassionnel, et 8 patients (44,44%) les reçoivent dans le cadre d'une administration hors AMM.

Tableau 12 : Principales caractéristiques des patients de la cohorte trametinib et dabrafenib dans SACHA

Nombre de patients	18
Masculin	10 (55,56%)
Féminin	8 (44,44%)
Age (années)	
<i>Moyen</i>	11,3
<i>Médian</i>	12,5
<i>Minimum</i>	1,1
<i>Maximum</i>	19,9
Métastases	
<i>Oui</i>	3 (16,67%)
<i>Non</i>	15 (83,33%)
Nombre de localisation métastatiques	
<i>1</i>	1 (5,56%)
<i>2</i>	1 (5,56%)
<i>3</i>	1 (5,56%)
<i>>3</i>	0
Localisations métastatiques	Cerveau
Traitement antérieur	
<i>Oui</i>	14 (77,78%)

Non	1 (5,55%)
Donnée manquante	3 (16,67%)
1 ligne	3 (16,67%)
2 lignes	8 (44,44%)
3 lignes ou plus	3 (16,67%)
Exposition aux traitements	
Nb de patients ayant reçu au moins une dose	18 (100%)
Durée minimale	2,63 mois
Durée maximale	33,77 mois
Durée moyenne	19,47 mois
Durée médiane	18,09 mois
Arrêt de traitement	5 (22,22%)

La répartition par sexe montre une prédominance masculine avec 10 patients (55,55%). L'âge des participants s'étendait de 1,1 ans à 19,9 ans avec un âge médian de 12,5 ans et un âge moyen de 11,3 ans.

Parmi les 18 patients, 3 (16,67%) présentent des métastases. La seule localisation métastatique était au cerveau.

Par ailleurs, 14 (77,78%) avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieur avant leur inclusion dans SACHA. Un patient (5,55%) n'avait reçu aucun traitement antérieur car il était nouvellement diagnostiqué. La donnée sur les traitements antérieurs était manquante pour 3 patients. Parmi les patients ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement, 3 (16,67%) ont reçu une ligne de traitement, 8 (44,44%) ont reçu deux lignes de traitement et 3 (16,67%) ont reçu 3 lignes de traitement antérieur ou plus.

Pour ce qui est de la durée d'exposition au traitement, elle variait de 2,63 mois à 33,77 mois, avec une durée médiane de 18,09 mois et une durée moyenne de 19,47 mois. Il est important de noter que dans SACHA, la durée de traitement correspond également à la durée du suivi des patients car les patients sont suivis jusqu'à l'arrêt du traitement contrairement à un essai clinique où les patients sont généralement suivis plusieurs mois à plusieurs années après l'arrêt de traitement.

2. Données d'efficacité

Tableau 13 : Meilleure réponse et arrêt de traitement dans la cohorte trametinib et dabrafenib de SACHA

Taux de réponse	8 (44,44%)
Meilleure réponse	
<i>Réponse complète</i>	1 (5,55%)
<i>Réponse partielle</i>	7 (38,89%)
<i>Maladie stable</i>	7 (38,89%)
<i>Progression de la maladie</i>	0
<i>Information manquante</i>	2 (11,11%)
<i>Non évaluable</i>	1 (5,55%)
Arrêt de traitement	5 (22,22%)
Raison d'arrêt de traitement	
<i>Progression</i>	0
<i>Toxicité</i>	1 (5,56%)
<i>Décision du médecin</i>	3 (16,67%)
<i>Décès</i>	1 (5,56%)

La meilleure réponse aux traitements et les arrêts de traitements nous fournissent des informations importantes sur l'efficacité et la tolérance de l'association thérapeutique.

Le taux de réponse dans cette cohorte est de 44,44%. En effet, un patient (5,55%) a atteint une réponse complète au traitement et 7 (38,89%) ont présenté une réponse partielle. Ces résultats se rapprochent des données d'efficacité de l'essai clinique TADPOLE qui avait un taux de réponse de 46,6%.

Par ailleurs, 7 patients (38,89%) ont présenté une stabilisation de la maladie. Aucun n'a présenté une progression de la maladie sous traitement. L'information était manquante pour 2 patients (11,11%) et non évaluable pour 1 (5,55%).

Sur les 18 patients, 5 (22,22%) sont sortis de l'étude. Un patient est sorti d'étude pour toxicité (atteinte du nerf optique), un autre est décédé des suites de son cancer, et trois sont sortis d'étude à la suite de la décision du médecin.

3. Données de toxicité

En ce qui concerne les données de toxicité, ne sont collectés dans SACHA que les effets indésirables cliniques supérieurs ou égal à un grade 2 CTCAE, et les effets indésirables biologiques de grade supérieur ou égal à un grade 3 CTCAE pour lesquels un lien de causalité avec les traitements de l'étude est confirmé. Les événements indésirables non liés aux traitements de l'étude ne sont pas collectés. En effet, les événements indésirables non liés aux traitements, et les effets indésirables cliniques de grade ou biologiques de grade 2 et 3 n'ont pas d'impact sur la prise en charge du patient et la continuité du traitement. Ces événements sont par conséquent non cliniquement significatifs.

Les patients ayant présenté au moins un effet indésirable clinique de grade supérieur ou égal à 2 ou un événement indésirables biologiques supérieur ou égal à 3 ont été inclus dans l'analyse de toxicité.

Des données détaillées sur les événements indésirables ont été collectées, comprenant la date de première administration, le type d'effet indésirable (LLT et SOC), le verbatim de l'effet, le grade, la date de début, l'évolution de l'événement, la date de fin (si applicable), le critère de gravité (si applicable), la nécessité de traitement correcteur, et l'action prise avec le traitement.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Tableau 14 : Répartition du nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable par grade CTCAE et gravité

Effets indésirables	Tous grade N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)
Graves et non graves	5 (28%)	3 (17%)	4 (22%)
Graves	3 (16,67%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)

Sur les 18 patients inclus dans la cohorte trametinib et dabrafenib, 5 (28%) ont présenté au moins un effet indésirable. En outre, 3 patients (17%) ont présenté au

moins un effet indésirable de grade 2 et 4 patients (22%) ont présenté au moins un effet indésirable de grade 3. Aucun effet indésirable de grades 4 et 5 n'est survenu. Par ailleurs, 3 patients (16,67%) ont présenté au moins un effet indésirable grave. Pour rappel, un événement indésirable est considéré comme grave s'il répond à l'un des critères suivants : hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, événement ayant engendré une incapacité ou une invalidité, événement conduisant à une malformation congénitale, mise en jeu du pronostic vital du patient, décès ou tout événement jugé médicalement significatif par le professionnel de santé.

Tableau 15 : Répartition des patients ayant présenté au moins un effet indésirable par SOC, LLT, et grade CTCAE

SOC	LLT	Tous grades	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash acnéiforme	2 (11,11%)	2 (11,11%)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	2 (11,11%)	2 (11,11%)	0
Affections oculaires	Atteinte du nerf optique	1 (5,56%)	0	1 (5,56%)
Infections et infestations	Pyélonéphrite aigüe	1 (5,56%)	0	1 (5,56%)

Investigations	Neutrophiles diminués	1 (5,56%)	0	1 (5,56%)
	Gain pondéral	1 (5,56%)	0	1 (5,56%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	1 (5,56%)	1 (5,56%)	0

Dans la catégorie des affections de la peau et du tissu sous-cutané, 2 patients (11,11%) ont présenté un rash acnéiforme de grade 2. Concernant les troubles généraux, 2 patients (11,11%) ont présenté des fièvres de grade 2. Parmi ces fièvres, un cas a été considéré comme grave car ayant nécessité l'hospitalisation du patient.

A noter également qu'un patient (5,55%) a présenté une atteinte du nerf optique, jugée grave car ayant entraîné une invalidité avec un arrêt définitif des traitements et une sortie d'étude du patient pour toxicité. Au moment de ce rapport, l'événement était résolu avec séquelles du fait que le patient présentait un trouble de la vision.

En ce qui concerne les infections, 1 patient (5,55%) a présenté une pyélonéphrite de grade 3 ayant nécessité son hospitalisation.

Dans la catégorie des investigations, 1 patient (5,55%) a présenté une diminution de ses neutrophiles, sans retentissement clinique particulier, et un autre (5,55%) a présenté un gain pondéral de grade 3.

Enfin, dans la catégorie des affections gastro-intestinales, un patient (5,55%) a présenté une diarrhée de grade 2.

La majorité des événements ont entraîné un arrêt temporaire de traitement, sauf pour la diarrhée et le gain pondéral qui n'ont entraîné aucune action prise vis-à-vis des médicaments de l'étude. Comme mentionné précédemment, l'atteinte du nerf optique a entraîné un arrêt définitif de traitement.

Au moment de la rédaction du rapport, un cas de rash acnéiforme et un cas de gain pondéral étaient toujours en cours. L'atteinte du nerf optique était résolue avec séquelles. Les autres événements étaient par ailleurs tous résolus sans séquelles.

Discussion

1. Comparaison des données de SACHA avec les données de l'essai clinique TADPOLE

Pour rappel, sur les 18 patients inclus dans la cohorte trametinib associé au dabrafenib de l'étude SACHA, 5 patients (28%) ont présenté au moins un effet indésirable. Ces événements comprenaient rash acnéiforme (11,11%), fièvre (11,11%), atteinte du nerf optique (5,56%), pyélonéphrite aiguë (5,56%), neutrophiles diminués (5,56%), diarrhée (5,56%) et gain pondéral (5,56%).

Tous les effets indésirables étaient de grade 2 ou 3 CTCAE. Aucun effet indésirable de grade 4 ou de grade 5 n'est survenu.

Parmi ces patients, 3 (16,67%) ont présenté un effet indésirable grave. Ces effets étaient une atteinte du nerf optique ayant entraîné une incapacité séquellaire (vision trouble), une hospitalisation pour fièvre, et une hospitalisation pour une pyélonéphrite aiguë.

1.1. Comparaison des cohorte SACHA et TADPOLE :

Dans cette partie, nous allons comparer les effets indésirables survenus au cours de l'étude SACHA chez les patients pédiatriques traités par trametinib et dabrafenib pour un gliome de bas grade, par rapport à ceux observés dans l'essai clinique TADPOLE dans la même population pédiatrique.

L'essai clinique TADPOLE a permis d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'utilisation du trametinib associé au dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade en rechute, en progression ou réfractaire à une première ligne de traitement, dans la population pédiatrique. La cohorte trametinib et dabrafenib a inclus 73 patients dont 70 (96%) étaient porteurs d'une mutation BRAF V600 E.

Tableau 16 : Comparaison des principales caractéristiques des patients cohortes trametinib et dabrafenib de SACHA et TADPOLE

	SACHA (N=18)	TADPOLE (N=73)
Masculin	10 (55,56%)	29 (40%)
Féminin	8 (44,44%)	44 (60%)
Age (années)		
<i>Médian</i>	12,5	10
<i>Maximum</i>	1,1	1
<i>Minimum</i>	19,9	17
Mutation BRAF V600E	18 (100%)	70 (96%)
Durée de traitement (mois)	19,47	17,4

Les populations de l'étude SACHA et de l'essai clinique TADPOLE sont comparables. L'âge médian des patients de la cohorte trametinib et dabrafenib de SACHA était de 12,5 [1,1 – 18,9] contre 10 [1-17] pour la cohorte trametinib et dabrafenib de TADPOLE. De plus, 96% des patients de l'essai clinique TADPOLE étaient porteurs d'une mutation BRAF V600E contre 100% des patients SACHA. Enfin, dans les deux études, les patients présentaient un cancer en rechute ou réfractaire aux traitements de première ligne.

1.2. Comparaison des données de toxicité de SACHA et TADPOLE

Tableau 17 : Répartition du nombre de patient ayant présenté au moins un effet indésirable entre SACHA et TADPOLE

Effets indésirables	SACHA (N=18)	TADPOLE (N=73)
Graves et non graves	5 (28%)	67 (92%)
Graves	3 (16,67%)	10 (14%)

Pour rappel dans l'étude TADPOLE, 73 patients (100%) ont présenté au moins un événement indésirable et 67 (92%) ont présenté au moins un effet indésirable. De plus, 29 patients (40 %) ont présenté au moins un événement indésirable grave et 10 (14%) ont présenté au moins un effet indésirable grave.

L'étude TADPOLE a montré une fréquence plus élevée d'effets indésirables (92%) par rapport à SACHA (28%).

La fréquence des effets indésirables graves était similaire dans les deux études car ces effets, les grades sont généralement élevés, et répondent à des définitions réglementaires. Une fréquence légèrement plus élevée des effets indésirables graves dans SACHA (16,67%) est observée par rapport à TADPOLE.

Tableau 18 : Comparaison du nombre de patients ayant présenté au moins effet indésirable dans SACHA et TADPOLE

SOC des effets indésirables	SACHA		TADPOLE	
	LLT	N (%)	LLT	N (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash acnéiforme	2 (11,11%)	Rash acnéiforme Sécheresse cutanée Eruption cutanée Rash maculopapuleux Dermatite acnéiforme Erythème Panniculite Eczéma Erythème polymorphe Prurit	4 (5.5%) 16 (21.9%) 10 (13.7%) 8 (11.0%) 7 (9.6%) 6 (8.2%) 6 (8.2%) 5 (6.8%) 5 (6.8%) 5 (6.8%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	2 (11,11%)	Fièvre Fatigue Frissons	31 (42.5%) 15 (20.5%) 4 (5.5%)

Infections et infestations	Pyélonéphrite aigue	1 (5,56%)	Paronychie	6 (8.2%)
Investigations	Neutrophiles diminués Gain pondéral	1 (5,56%) 1 (5,56%)	Neutrophiles diminués Gain pondéral ALAT augmentée ASAT augmentée Globules blancs diminués	9 (12.3%) 7 (9.6%) 5 (6.8%) 5 (6.8%) 8 (11.0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	1 (5,56%)	Diarrhée Vomissements Nausée Douleur abdominale Constipation Stomatite Douleur abdominal haute	8 (11.0%) 10 (13.7%) 10 (13.7%) 6 (8.2%) 4 (5.5%) 4 (5.5%) 4 (5.5%)
Affections oculaires	Atteinte du nerf optique	1 (5,56%)	/	/
Affections du système nerveux	/	/	Céphalée	13 (17.8%)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	/	/	Epistaxis	7 (9.6%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	/	/	Anémie	8 (11.0%)

La comparaison des données de toxicité entre les deux études montre une similitude dans la nature des effets indésirables avec une différence de fréquence de survenue de ces effets.

Pour rappel, dans SACHA, ne sont collectés que les effets indésirables de grade clinique supérieur ou égal à 2 et les effets indésirables biologiques de grade supérieur ou égal à 3, pour lesquels un lien de causalité a été confirmé.

Dans l'étude TADPOLE, les effets indésirables tous grades confondus ont été collectés. De ce fait, contrairement à SACHA, les fréquences de survenue d'effets indésirables dans TADPOLE comprennent des effets indésirables clinique de grade 1 CTCAE et des effets indésirables biologiques de grade 1 et 2.

Cette différence de collecte de données en ce qui concerne les grades peut expliquer une différence de fréquences de survenue des effets indésirables entre les deux études.

Pour ce qui est de la nature des effets indésirables, nous avons observé que tous les SOC pour lesquels des effets indésirables ont été observés dans l'étude SACHA, étaient également présents dans l'étude TADPOLE. En effet, dans les deux études, les patients ont présenté principalement des réactions de type cutané, des troubles généraux et des affections gastro-intestinales.

Dans les deux études nous observons que les affections de la peau et du tissu sous-cutané étaient fréquentes avec notamment la survenue de rash acnéiforme chez 11,11% des patients de SACHA et chez 5,5% des patients de TADPOLE.

Pour ce qui est des troubles généraux, des cas de fièvre sont survenus dans les deux études à des fréquences différentes (11,11% dans SACHA contre 42,5% dans TADPOLE). Par ailleurs, il a été observé la survenue de fatigue (20,5%) et de frissons (5,5%) dans TADPOLE mais pas dans SACHA.

Pour ce qui est des investigations, en plus du gain pondéral et des neutrophiles diminués observés dans les deux études (respectivement 5,56% pour le gain pondéral et les neutrophiles diminués dans SACHA, et 9,6% pour le gain pondéral et 12,3% pour les neutrophiles diminués dans TADPOLE), l'étude TADPOLE a également

signalé la survenue d'ASAT et ALAT augmentés, de globules blancs diminués, à des fréquences de 6,8%, 6,8%, 11% respectivement.

Quant aux affections gastro-intestinales, SACHA a enregistré une fréquence 5,56% de diarrhée tandis que TADPOLE a enregistré une fréquence de 11%. Des événements supplémentaires ont été observés dans TADPOLE tels que les vomissements (13,7%), la nausée (13,7%), les douleurs abdominales (8,2%), la constipation (5,5%), la stomatite (5,5%), et des douleurs abdominales supérieures (5,5%).

Dans SACHA, un cas d'atteinte du nerf optique (5,56%) a été signalé. Ce type d'effet n'a pas été observé dans TADPOLE. Cependant, il est important de souligner que le RCP pré-AMM du tramétinib chez l'enfant, en association au dabrafénib, référence des cas d'affections oculaires avec notamment vision floue, trouble de l'acuité visuelle et uvéite à des fréquences de plus de 10% [31].

Aussi, un cas de pyélonéphrite aiguë (5,56%) a été documenté dans SACHA, mais aucun cas similaire n'est survenu dans TADPOLE. Le RCP pré-AMM du tramétinib rapporte cependant des cas d'infection urinaire [31].

Le tableau des effets indésirables du RCP pré-AMM du tramétinib en association au dabrafénib dans le traitement du gliome de bas grade chez la population pédiatrique est disponible en annexe 2.

A noter que plusieurs effets indésirables ont été observés dans TADPOLE mais ne l'ont pas été dans SACHA tels que la céphalée, l'épistaxis, l'anémie et la diminution des globules blancs.

Ces résultats montrent une similitude du profil de toxicité du tramétinib et du dabrafénib. En effet, de nombreux effets indésirables sont communs aux deux études notamment le rash acnéiforme, la fièvre, le gain pondéral, les neutrophiles diminués et la diarrhée. Il est important de noter qu'il existe une variation de fréquence de ces événements indésirables entre les deux études. Par exemple, la fréquence de la fièvre varie entre les deux études, avec 11,11% dans SACHA et 42,5% dans TADPOLE.

Pour rappel, 92% des patients de TADPOLE ont présenté au moins un effet indésirable, contre 28% pour SACHA.

Nous notons tout de même que la fréquence des effets indésirables graves sont assez proches dans les deux études, avec 16,67% dans SACHA et 14% dans TADPOLE. Cela peut être expliqué par le fait que pour les effets graves, les grades sont généralement élevés et les critères de gravité répondent à des définitions réglementaires.

Cette variation de fréquence d'effet indésirable, et la présence d'effets indésirables dans TADPOLE qui ne sont pas survenus dans SACHA, peuvent être expliquées par le fait que dans les essais cliniques, tous les effets indésirables, quels que soient leurs grades CTCAE, qu'ils soient considérés comme liés ou non aux traitements de l'étude, sont collectés. Ce qui est le cas dans l'étude TADPOLE. Cependant dans SACHA, qui est une étude observationnelle en condition de vie réelle, seuls les effets indésirables cliniques de grade supérieur ou égal à 2 et biologiques de grade supérieur ou égal à 3, pour lesquels un lien de causalité a été établi, sont colligés.

La méthodologie de détection d'effet indésirable peut différer entre les deux études. Même si tout est mis en place afin que les données soient collectées de manière fiable et complète dans SACHA, nous pouvons supposer qu'il existe tout de même une sous-notification des effets indésirables. Cependant dans les essais cliniques, un monitoring régulier est effectué afin de détecter tout effet indésirable, de s'assurer que l'étude est suivie selon le protocole et qu'elle répond aux bonnes pratiques cliniques et aux réglementations en vigueur. Cela pourrait également expliquer une fréquence de survenue d'événements indésirables plus importante dans TADPOLE, qui est un essai clinique de phase II, par rapport à SACHA.

Un autre point qui pourrait expliquer cette variation de fréquence est la taille de l'échantillon. L'effectif réduit des patients dans SACHA est une limite considérable (cohorte de 18 patients) et dans ce contexte, un test de comparaison de fréquence avec une étude de taille plus grande pourrait être biaisé.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette thèse a permis d'étudier la toxicité de l'utilisation du trametinib et du dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade chez des enfants porteurs d'une mutation BRAF V600E en situation d'échec thérapeutique ou réfractaire dans la population pédiatrique en vie réelle. L'un des objectifs étant d'analyser si les données en vie réelle sont comparables aux données des essais cliniques.

Tout d'abord, les données d'efficacité sont assez similaires entre les deux études. En effet, TADPOLE a montré un taux de réponse de 46% tandis que SACHA a montré un taux de réponse de 44%.

A travers l'analyse des données de SACHA et de l'essai clinique TADPOLE, qui étudie également l'utilisation du trametinib et du dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade dans la population pédiatrique, chez 96% de patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, nous avons pu tirer des conclusions importantes.

La principale constatation est la présence de similitudes des effets indésirables observés dans les deux études. En effet, la toxicité de l'association trametinib et dabrafenib est significativement comparable entre les deux études qui ont toutes les deux observé la survenue de rash acnéiforme, de fièvre, de gain pondéral et de diminution de neutrophiles. Cela suggère que l'association trametinib et dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade dans la population pédiatrique présente une cohérence dans le type d'effets indésirables, indépendamment des différences individuelles entre les patients et des différences de protocole entre les deux études.

Nous avons également identifié des différences dans la fréquence de certains effets indésirables de SACHA par rapport à TADPOLE. Par exemple, la fréquence de survenue de la fièvre dans SACHA (11,11%) était significativement inférieure à celle de TADPOLE (42,5%). Ces résultats peuvent être expliqués par les caractéristiques individuelles des patients et les protocoles de l'étude.

Dans SACHA, ne sont collectés que les effets cliniques de grade supérieur ou égal à 2 CTCAE et les effets biologiques de grade supérieur ou égal à 3. Tandis que dans TADPOLE, tous les grades d'effets sont collectés.

La taille des cohortes peut également expliquer cette différence de fréquence car pour rappel, la cohorte de SACHA ne comporte que 18 patients.

Parallèlement, la cohorte de TADPOLE comporte 73 patients. Même si cette étude dénombre plus de patients, il s'agit tout de même d'une petite cohorte. Le suivi de la pharmacovigilance post-AMM chez un plus grand nombre avec un suivi au long court et dans des conditions réelles d'utilisation, grâce notamment à l'aide de SACHA, permettra vraiment d'identifier les effets indésirables les plus fréquents, les plus rares ou exceptionnels et ceux d'apparition tardive.

Ces résultats montrent l'importance des données de vie réelle et de la surveillance des effets indésirables dans le traitement des cancers afin d'adapter les protocoles de traitement en fonction du profil de toxicité, en particulier dans le cadre d'accès précoce ou d'accès compassionnel car une sous-notification de ces effets indésirables peut conduire à une sous-estimation des risques liés à l'utilisation de ces traitements chez les patients. Cela suggère que l'utilisation de cette association dans le traitement de gliome de bas grade présente une cohérence dans le profil de toxicité, indépendamment des différences d'âge et de physiologie entre la population pédiatrique et la population adulte.

Les données des patients traités dans les conditions réelles d'utilisation confirment les données d'essai clinique en termes d'efficacité et toxicité du fait de la similitude des résultats car nous retrouvons notamment les mêmes résultats de taux de réponse. En termes de toxicité, nous retrouvons le même type d'effet indésirable avec des fréquences certes différentes, mais qui peuvent être expliquées par différents facteurs.

Enfin, cette thèse nous permet de mieux comprendre le profil de toxicité de l'utilisation du trametinib et du dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, ce qui a permis de mettre en évidence des similitudes et des différences dans les résultats de toxicité entre les différentes études.

Bibliographie

[1] Organisation Mondiale de la Santé. Thèmes de santé - Cancer [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2019 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>

[2] Organisation Mondiale de la Santé. Cancer de l'enfant [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2021 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>

[3] Institut National du Cancer. Recherche en cancérologie pédiatrique - Professionnels de la recherche [Internet]. Villejuif: e-cancer.fr; [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-en-cancerologie-pediatrique>

[4] LOI n° 2019-180 du 8 mars 2019. Visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli. Paris: Légifrance; 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038215896/>

[5] Gustave Roussy. Protocole SACHA - Sécurisation de l'Accès aux molécules innovantes en Cancérologie et en Hématologie pour les enfants, les Adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique : un projet de la SFCE. Villejuif; 2021.

[6] P. Berlanga, LA. Ndounga-Diakou, I. Aerts, et al. Safety and Outcomes for the Use of Compassionate and Off-Label Therapies for Children, Adolescents, and Young Adults With Cancer in the SACHA-France Study. JAMA Network Open [Internet]. 2023 Jul 3 [cité 18 oct 2023]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2806832>

[7] Organisation Mondiale de la Santé. Centre des médias - Principaux repères - Détail - Cancer [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2022 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- [8] Gustave Roussy. Gliomes [Internet]. Villejuif; [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/gliomes>
- [9] A. Cowppli-Bony, P. Delafosse, B. Lacour *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - SYSTÈME NERVEUX CENTRAL GLIOBLASTOMES. 2020 déc.
- [10] C. Neuzillet, A. Tijeras-Raballand, P. Hammel E. Raymond, S. Faivre. Inhibition de la voie de MEK. La Lettre du Cancérologue. 2012 sept; XXI(7):334-44.
- [11] Info Cancer. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Chimiothérapies ciblées – La restauration de la fonction d'apoptose [Internet]. 2023 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-molecules-proapoptose.html/>
- [12] J.A. McCubrey, L.S. Steelman, W.H. Chappell, *et al.* Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. Biochim Biophys Acta. 2007 août 2007;1773(8):1263-84.
- [13] Fonds Anticancer. Gliomes: guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2016.1. 2016.
- [14] F. Selt, CM. van Tilburg, B. Bison, *et al.* Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. Journal of Neurooncology. 2020 sept;149(3):499-510.
- [15] E. Groyer. rose-up.fr. 2023 [cité 15 oct 2023]. ASCO2023. Gliome : enfin une thérapie ciblée efficace - RoseUp Association - RoseUp Association. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/magazine/asco2023-gliome-enfin-therapie-ciblee-efficace/>
- [16] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. ansm.sante.fr. 2023. Demande d'autorisation d'accès précoce - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-dacces-precoce>

[17] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. ansm.sante.fr. 2022. Accès compassionnel - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/acces-compassionnel>

[18] Haute autorité de santé. [has-sante.fr](https://www.has-sante.fr). 2023 [cité 5 oct 2023]. Haute Autorité de Santé - Études en vie réelle - Recensement des sources de données mobilisables pour répondre aux demandes de la HAS. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333630/fr/etudes-en-vie-reelle-recensement-des-sources-de-donnees-mobilisables-pour-repondre-aux-demandes-de-la-has

[19] European Medicines Agency. Darwin EU: How to join the network? [Internet]. 2023 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.darwin-eu.org/index.php/data/how-to-join-the-network>

[20] Novartis. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du tramétinib [Internet]. European Medicine Agency (EMA); [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152705/anx_152705_fr.pdf

[21] GlaxoSmithKline. clinicaltrials.gov. 2018. Results Posted | GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01245062?tab=results>

[22] K.B. Kim, R. Kefford, A.C. Pavlick, et al. Phase II Study of the MEK1/MEK2 Inhibitor Tramétinib in Patients With Metastatic BRAF-Mutant Cutaneous Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor - PMC. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878037/>

[23] Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. AusPAR Attachment 2: Extract from the Clinical Evaluation Report for Tramétinib (as dimethyl sulfoxide). 2013 avr.

[24] Novartis. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dabrafénib [Internet]. EMA; [cité 12 janv 2022]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152815/anx_152815_fr.pdf

[25] GlaxoSmithKline. Results Posted | A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01227889?tab=results>

[26] GlaxoSmithKline. Results posted | A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain | ClinicalTrials.gov [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01266967>

[27] GlaxoSmithKline. Study Results | A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma | ClinicalTrials.gov [Internet]. 2017 [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01153763?tab=results>

[28] D. Schadendorf, M.M. Amonkar, D. Stroyakovskiy, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*. 2015;51(7):833-40.

[29] J.J. Grob, M.M. Amonkar, B. Karaszewska, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1389-98.

[30] P. Berlanga, L. Brunel, I. Aerts. Comprehensive nationwide study on the prescription of experimental anticancer therapies for compassionate use in children and adolescents in France. Poster présenté à la conférence ASCO 2023. 2023 juin, Chicago, Etats-Unis.

[31] Haute autorité de santé. Décision n°2023.0250/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DABRAFENIB-TRAMETINIB. 2023.

[32] Novartis. novartis.com. 2023. Novartis Tafinlar + Mekinist approved by FDA for pediatric patients with BRAF V600E low-grade glioma, the most common pediatric brain cancer | Novartis United States of America. Disponible sur: <https://www.novartis.com/us-en/news/media-releases/novartis-tafinlar-mekinist-approved-fda-pediatric-patients-braf-v600e-low-grade-glioma-most-common-pediatric-brain-cancer>

[33] E. Bouffet, J.R. Hansford, M.L. Garrè, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2023 sept 21;1108-20.

[34] V. Subbiah, R.J. Kreitman, Z.A. Wainberg, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nature Medicine* 29, 1103–1112 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>

[35] P.Y. Wen, A. Stein, M. van den Bent, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *The Lancet Oncology*. 2022 janv;23(1):53-64.

Annexes

Annexe 1 : Tableau des effets indésirables du tramétinib en association au dabrafénib (issu de la section 4.8 (effets indésirables) du RCP de Mekinist®[20])

Tableau 19 Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par le tramétinib en association au dabrafénib dans les études MEK115306, MEK116513a, BRF113928 et BRF115532 (n=1 076)

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Infection urinaire
		Cellulite
		Folliculite
		Paronychie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	Fréquent	Eruption pustuleuse
		Carcinome épidermoïde cutané ^b
		Papillome ^c
	Peu fréquent	Kératose séborrhéique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Nouveau mélanome primitif ^d
		Acrochordon (excroissance bénigne cutanée)
		Neutropénie
		Anémie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Thrombocytopénie
		Leucopénie
		Hypersensibilité ^e
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Sarcoïdose
		Diminution de l'appétit
	Fréquent	Déshydratation
		Hyponatrémie
		Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Hyperglycémie
		Céphalée
Affections oculaires	Fréquent	Sensations vertigineuses
		Vision floue
		Trouble de l'acuité visuelle
	Peu fréquent	Uvélite
		Choriorétinopathie
Affections cardiaques	Fréquent	Décollement de la rétine
	Peu fréquent	Œdème périorbitaire
	Fréquence indéterminée	Fraction d'éjection diminuée
Affections vasculaires	Très fréquent	Bradycardie
		Hémorragie ^f
	Fréquent	Hypertension
		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Lymphœdème
		Toux
	Fréquent	Dyspnée
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle	

Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale ⁹
		Constipation
		Diarrhée
		Nausée
		Vomissement
	Fréquent	Sécheresse buccale
		Stomatite
	Peu fréquent	Pancréatite
Colite		
Rare	Perforation gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Sécheresse cutanée
		Prurit
		Eruption cutanée
		Erythème ^h
	Fréquent	Dermatite acnéiforme
		Kératose actinique
		Sueur nocturne
		Hyperkératose
		Alopécie
		Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
		Lésion cutanée
		Hyperhidrose
		Panniculite
		Gerçures
	Photosensibilité	
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson
		Hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Dermatite exfoliative généralisée		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie
		Myalgie
		Douleur des extrémités
		Spasmes musculaires ⁱ
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale
		Néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
		Frissons
		Asthénie
		Œdème périphérique
		Pyrexie
		Syndrome pseudo-grippal
	Fréquent	Inflammation des muqueuses
		Œdème du visage

Investigations	Très fréquent	Augmentation des ALAT
		Augmentation des ASAT
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
		Augmentation des gamma-GT
	Augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)	
<p>^a Le profil de tolérance issu de l'étude MEK116513 a généralement été similaire à celui issu de l'étude MEK115306 avec les exceptions suivantes :</p> <p>1) Les effets indésirables suivants avaient une fréquence de survenue plus élevée que dans l'étude MEK115306 : spasmes musculaires (très fréquent) ; insuffisance rénale et lymphœdème (fréquent), insuffisance rénale aiguë (peu fréquent) ; 2) Les effets indésirables suivants sont survenus lors de l'étude MEK116513 mais pas lors de l'étude MEK115306 : insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle (peu fréquent). 3) L'effet indésirable suivant est survenu lors des études MEK116513 et BRF115532 mais pas lors des études MEK115306 et BRF113928 : rhabdomyolyse (peu fréquent)</p> <p>^b Carcinome épidermoïde cutané : CEC, CEC de la peau, CEC <i>in situ</i> (Maladie de Bowen) et kératoacanthome</p> <p>^c Papillome, papillome de la peau</p> <p>^d Mélanome, mélanome métastatique, et mélanome superficiel extensif de Stade III</p> <p>^e Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse</p> <p>^f Hémorragies à différents sites incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale</p> <p>^g Douleur de la partie supérieure et basse de l'abdomen</p> <p>^h Erythème, érythème généralisé</p> <p>ⁱ Spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique</p>		

Annexe 2 : Tableau des effets indésirables du trametinib en association au dabrafenib (issu de la section 4.8 (effets indésirables) du RCP pré-AMM du trametinib Novartis 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable chez les enfants [32])

Tableau 20 Effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique pour l'analyse de sécurité du trametinib en association au dabrafenib (n= 171)

Infections et infestations	
Très fréquent	Paronychie
Fréquent	Infection urinaire, cellulite, rhinopharyngite* ¹
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	
Fréquent	Papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie* ² , anémie, leucopénie*
Fréquent	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déshydratation, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses* ³
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle, uvéite* ⁴
Peu fréquent	Décollement de la rétine, œdème périorbitaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée, bradycardie*
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie* ⁵
Fréquent	Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux*
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale*, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Pancréatite, stomatite
Peu fréquent	Colite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite acnéiforme * ⁶ , Sécheresse cutanée * ⁷ , prurit, éruption cutanée* ⁸
Fréquent	Dermatite exfoliative généralisée* ⁹ , alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo- plantaire, éruption pustulaire, folliculite, lésion cutanée, panniculite, érythème, hyperkératose
Peu fréquent	Fissures cutanées, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Myalgie*, spasmes musculaires* ¹⁰
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie*, fatigue* ¹¹ , prise de poids
Fréquent	Inflammation des muqueuses, œdème du visage*, frissons, asthénie, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal

Investigations	
Très fréquent	Augmentation des transaminases* ¹²
Fréquent	Hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma GT, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)
<p>*Désigne un groupe de deux termes préférés MedDRA ou plus qui étaient considérés comme cliniquement similaires.</p> <p>1 la rhinopharyngite comprend également la pharyngite</p> <p>2 la neutropénie comprend également la diminution du nombre de neutrophiles et la neutropénie fébrile</p> <p>3 les sensations vertigineuses comprennent également le vertige</p> <p>4 l'uvéite comprend également l'iridocyclite</p> <p>5 l'hémorragie comprend également l'épistaxis, l'hématurie, la contusion, l'hématome, l'augmentation du rapport international normalisé (INR), l'hémorragie anale, l'hémorragie au niveau du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'ecchymose, l'hématome extradurale, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie (rectorragie), les pétéchies, l'hémorragie post-procédure, l'hémorragie rectale, la diminution du nombre de globules rouges, l'hémorragie gastro-intestinale haute et l'hémorragie utérine</p> <p>6 la dermatite acnéiforme comprend également l'acné et l'acné pustuleuse.</p> <p>7 la sécheresse cutanée comprend également la xérose et la xérodermie</p> <p>8 l'éruption cutanée comprend également l'éruption maculo-papulaire, l'éruption pustuleuse, l'éruption érythémateuse, l'éruption papuleuse, l'éruption maculaire</p> <p>9 la dermatite exfoliative généralisée comprend également l'exfoliation de la peau et la dermatite exfoliative</p> <p>10 les spasmes musculaires comprennent également la raideur musculo-squelettique</p> <p>11 la fatigue comprend également le malaise et l'asthénie</p> <p>12 l'augmentation des transaminases, y compris augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT)</p>	

VU, LE PRESIDENT DU JURY

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by a surname, all underlined with a single horizontal stroke.

CAEN, LE 25/10/2023

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

ETUDE DE LA TOXICITE DU TRAMETINIB EN ASSOCIATION AVEC LE DABRAFENIB DANS LE TRAITEMENT DU GLIOME DE BAS GRADE AVEC MUTATION BRAF V600 E CHEZ L'ENFANT, L'ADOLESCENT, ET LE JEUNE ADULTE

Résumé

Le gliome de bas grade est un cancer pédiatrique rare et grave. Le trametinib et le dabrafenib ont montré des résultats prometteurs dans son traitement. Bien que cette association soit déjà approuvée dans le traitement de certains cancers chez l'adulte, leur utilisation chez les enfants est limitée et leur toxicité n'est pas entièrement comprise.

Récemment, l'utilisation de l'association trametinib et dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade chez la population pédiatrique a été approuvée par la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'instruction par l'*European Medicine Agency*.

Les données fournies par l'étude SACHA ont permis d'étudier la toxicité de l'utilisation de l'association du trametinib et du dabrafenib, dans le traitement du gliome de bas grade pédiatrique avec mutation BRAF V600E, chez des enfants, adolescents, et jeunes adultes qui reçoivent cette association en hors autorisation de mise sur le marché, en accès précoce ou en accès compassionnel.

La comparaison des données de SACHA, aux données de l'essai clinique TADPOLE, qui a permis l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, a montré un profil de tolérance entre les deux études avec principalement des effets indésirables de type cutané ainsi que des cas de fièvre et de diarrhée. Des différences de fréquence de survenue de ces effets indésirables ont été relevées. Ces différences peuvent être expliquées notamment par les protocoles des deux études. De plus, les deux études ont montré des similitudes en termes d'efficacité de l'association.

Enfin, cette thèse a permis de mieux comprendre le profil de tolérance du trametinib en association au dabrafenib dans le traitement du gliome de bas grade chez les enfants, adolescents, et jeunes adultes, et de mettre en lumière l'importance des données de vie réelle et leur impact sur la prise en charge des patients.

TITLE

STUDY ON THE TOXICITY OF TRAMETINIB IN COMBINATION WITH DABRAFENIB FOR THE TREATMENT OF LOW-GRADE GLIOMA WITH BRAF V600E MUTATION IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS

Summary

Low-grade glioma is a rare and serious paediatric cancer. Trametinib and dabrafenib have shown promising results in its treatment. Although this combination is already approved for the treatment of some adult cancers, their use in children is limited and their toxicity is not fully understood.

Recently, the use of trametinib and dabrafenib in the treatment of low-grade glioma with BRAF V600E mutation in paediatric population has been approved by the Food and Drug Administration in the United States. The marketing authorisation application is currently under review by the European Medicine Agency.

The data provided by SACHA study allowed the assessment of the toxicity of the combination trametinib and dabrafenib, in the treatment of paediatric low-grade glioma with BRAF V600E mutation, in children, adolescents, and young adults who receive this association in a context of off label use, early access or compassionate access.

The comparison of data from SACHA study to the data from TADPOLE clinical trial, which led to marketing authorization in the United States, demonstrated a similar tolerance profile between the two studies, with mainly skin-type adverse effects as well as cases of fever and diarrhoea. These differences can be explained, notably, by the protocols of the two studies. Furthermore, both studies showed similarities in terms of efficacy.

Finally, this thesis has contributed to a better understanding of the tolerance profile of trametinib in combination with dabrafenib in the treatment of low-grade glioma with BRAF V600E mutation, in children, adolescents, and young adults, highlighting the significance of real-world data and their impact on patient care.

Mots-clés

Gliome de bas grade ; cancer pédiatrique ; trametinib ; dabrafenib ; inhibiteur de Mek, inhibiteur de Raf ; effets indésirables ; toxicité ; thérapie ciblée