

SYNTHESE

2^{ÈME} colloque au Palais du Luxembourg
sous le haut Patronage de Gérard Larcher, Président du Sénat

**Vers une recherche spécifique sur les cancers des enfants :
Après la prise de conscience, l'ACTION !**

Imagine for Margo se mobilise et lance un appel au gouvernement

Permettre une meilleure connaissance des tumeurs des enfants et adolescents, développer des essais cliniques innovants, trouver le moyen d'accélérer l'accès à l'innovation en complément des essais cliniques, faciliter l'investissement dans des médicaments spécifiques aux enfants, voilà les grands thèmes discutés lors du 2^{ème} colloque « **Vers une recherche spécifique sur les cancers des enfants** » organisé le 14 février dernier, au Palais du Luxembourg, par Imagine for Margo.

En effet, à l'occasion de la journée internationale du cancer des enfants, l'association a réuni le Ministère de la Santé, l'Institut National du Cancer (INCa), des Sénateurs, les entreprises du médicament (LEEM), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique (SIOPE), les grandes organisations qui financent la recherche (Fondation ARC, la Ligue contre le cancer), des associations de parents et de patients, de nombreux médecins et chercheurs pour mener des débats dans une perspective française mais également européenne.

Le maître mot était « travaillons ensemble »

Le 1^{er} colloque, en février 2014, fut une véritable prise de conscience des enjeux et challenges, ont souligné la plupart des intervenants.

Des pistes et actions avaient été énoncées et la dynamique initiée ne pouvait pas s'arrêter là. Durant toute l'année 2014, Patricia Blanc, Présidente d'Imagine for Margo, a donc rencontré tous les intervenants et regroupé de nombreuses associations de parents pour travailler ensemble au suivi des actions.

Ce 2^{ème} colloque avait pour but d'annoncer les avancées du Plan cancer 3 sur la Recherche, présenter la stratégie de recherche clinique et les premiers résultats des groupes de travail des associations.

Des actions concrètes mises en œuvre en France dès 2015

1/-Les avancées fortes issues du Plan cancer 3

La labellisation du Groupe coopérateur

Le groupe coopérateur, formé de médecins et chercheurs, sous l'égide de la Société Française de lutte contre les Cancers et Leucémies des enfants et adolescents (SFCE), a

pour mission de proposer des protocoles innovants en pédiatrie visant à améliorer la survie et diminuer les séquelles des traitements.
Des associations de parents feront partie de ce groupe coopérateur.

L'émergence de centres pédiatriques en cancérologie

Le Professeur Agnès Buzyn (Présidente de l'INCa) a annoncé la création de 6 centres pédiatriques labellisés par l'INCa (CLIP), répartis sur le territoire national (Gustave Roussy – associé avec l'hôpital Robert Debré et Armand Trousseau-, Institut Curie, Lille, Nantes, Lyon, Marseille), permettant la mise en place d'essais cliniques de phase précoce (phase 1 et 2), avec des équipes dédiées.

Ces centres démarreront dès 2015, les financements ont été libérés.
Des discussions ont démarré entre l'INCa et les industries pharmaceutiques pour la mise à disposition de molécules, ces centres labellisés devant rassurer les industriels.

Une augmentation des programmes de recherche clinique financés par l'Etat

En 2015, 20% des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) sont des programmes pédiatriques (contre 7% auparavant).
Un des projets emblématiques est le programme MAPPYACT.

Le programme de thérapie ciblée ACSé, financé par l'INCa et par la Fondation ARC, a été ouvert à l'enfant

Le Pr Gilles Vassal nous a montré l'exemple de Clara, 18 mois, en rechute de sa tumeur, et maintenant en rémission après avoir bénéficié de ce programme.

Le PAIR 2015 de l'INCa sera un programme de recherche fondamentale en pédiatrie

Chaque année l'INCa lance un programme de recherche fondamentale autour d'une tumeur pour son programme annuel d'action intégré de recherche (PAIR). Le PAIR 2015 sera dédié à la pédiatrie. Des projets académiques seront proposés et sélectionnés sur l'année pour démarrer en 2016.

2/- Les engagements de la Ligue contre le cancer et de la Fondation ARC

Des appels à projet de la Ligue contre le cancer plus nombreux

Des appels à projet pour les adolescents ont été ouverts aux enfants.
23 projets sont en cours de révision par des experts internationaux, essentiellement des projets de biologie destinés à mieux comprendre ces cancers.
Le Professeur Jacqueline Godet, Présidente de la Ligue contre le cancer s'est engagée durant le colloque à **financer 60% des CLIPS pédiatriques.**

La fondation ARC souhaite développer la recherche fondamentale et mettre la pédiatrie dans ses priorités 2015

Le Docteur Franck Dufour, Directeur scientifique de la Fondation ARC, annonce que la Fondation financera des essais cliniques des CLIPS pédiatriques.



3/-Des essais cliniques ambitieux menés par la France se mettent en place

Depuis septembre 2014, l'**essai Biomède**, financé par un PHRC (l'Etat) et par Imagine for Margo, propose **dès le diagnostic**, un portrait moléculaire et une thérapie ciblée aux enfants atteints d'un gliome du tronc cérébral, **tumeur cérébrale au très mauvais pronostic**.

Les portraits moléculaires sont réalisés à Curie et à Gustave Roussy et chaque cas d'enfant est discuté en réunion interdisciplinaire au plan national.

Imagine for Margo a aussi financé le séquençage complet du génome de ces tumeurs.

Dès juin 2015, le **programme MAPPYACT** permettra le **séquençage complet du génome** des tumeurs des **enfants en rechute ou réfractaire aux traitements**.

300 enfants vont en bénéficier sur 3 ans.

Analyser et mieux comprendre les anomalies moléculaires conduira à mieux cibler le traitement et à orienter les enfants vers des médicaments existants ou favoriser le développement de médicaments ciblant les anomalies identifiées. Ces analyses, « on est dans le big data » (cf le Pr Gilles Vassal) serviront aussi à la recherche fondamentale et à pouvoir rechercher les causes des tumeurs des enfants.

Ce programme s'inscrit dans une stratégie européenne et américaine (programme Match) permettant d'avoir une meilleure connaissance des anomalies des tumeurs des enfants.

En cours de mise en place, l'**essai clinique transversal européen ESMART** portera sur une vingtaine de médicaments de plusieurs laboratoires, afin de **proposer un traitement ciblé à tous les enfants en rechute ou en échec thérapeutique (tous cancers, y compris les leucémies)**.

La mise en place a été discutée entre l'INCa, l'ANSM et le groupement de chercheurs européens ITCC mené par le Professeur Gilles Vassal (IGR).

Afin que cet essai **puisse démarrer en France au plus vite**, Imagine for Margo va lui affecter **l'intégralité des fonds collectés lors de son événement annuel « Enfants sans cancer »**.

Cette marche/course aura lieu le dimanche 27 septembre 2015 au Parc de Saint-Cloud (En 2014, 665 000 euros ont été collectés pour la recherche).

Plus d'informations sur : www.enfantssanscancer.com

4/-Deux projets majeurs proposés dans le cadre de financements européens « horizon 2020 » (réponse attendue en 04/2015)

Le projet BRIDGE a été déposé afin d'étendre Biomède et permettre ainsi la réalisation de biopsies dès le diagnostic pour les tumeurs du tronc cérébral dans plusieurs pays européens.

La France, leader en ce domaine, est promoteur du programme et Frédéric Lemos (Imagine for Margo) fait partie du groupe de travail.

L'INCa a soumis un **projet européen de médecine de précision en pédiatrie** qui s'appliquera dans 7 pays.

Une mobilisation européenne inédite : la création de la plateforme européenne d'oncologie pédiatrique

Créée début 2014, l'objectif de la plateforme est d'améliorer le développement de nouveaux médicaments pour les enfants et les adolescents atteints de cancer, et préparer le changement dès maintenant, sans attendre la révision de la réglementation en 2017.

La plateforme regroupe des académiques (médecins, chercheurs), des représentants des laboratoires pharmaceutiques, des membres du Comité pédiatrique de l'agence européenne du médicament, des associations de parents et de patients, des membres de ITCC et de SIOPE.

4 groupes de travail ont été créés sur les thèmes suivants :

- 1- développer selon le mécanisme d'action du médicament et non la pathologie adulte
- 2- la coopération entre les compagnies pharmaceutiques
- 3- de nouvelles méthodes et nouveaux design au niveau des régulateurs
- 4- des incitations réglementaires pour des médicaments spécifiques à la pédiatrie

Patricia Blanc est membre du comité de pilotage de la Plateforme et coordonne le groupe de travail 4.

Cette plateforme a été publiée au [European Journal of Cancer](#).

Un travail indispensable à mener au niveau de la réglementation européenne

1/-Des réglementations européennes aujourd'hui inefficaces mais plusieurs leviers identifiés

Préparer l'amélioration du règlement pédiatrique européen

Une consultation publique aura lieu en 2017 pour la modification du règlement pédiatrique européen voté en 2007.

Cette réglementation a été une vraie opportunité au développement de médicaments pédiatriques avec 12 nouveaux médicaments en Europe, mais aucun pour les cancers des enfants.

Si cette réglementation oblige les laboratoires qui développent des médicaments chez l'adulte, à rédiger un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour évaluer l'efficacité chez l'enfant, il est possible d'y déroger si, au final, le médicament est destiné à une maladie adulte (ce qui est largement le cas pour les cancers). Il faut donc trouver un moyen d'agir sur ces dérogations en visant, par exemple, le mode d'action du médicament et non pas la maladie finale.

Il ne s'agit pas de supprimer le Règlement Pédiatrique, il faut l'améliorer pour avancer plus vite dans le développement de nouveaux médicaments.

Les associations Cent Pour Sang la Vie, Laurette Fugain et l'UNAPECLE participent à ce groupe de travail.

S'inspirer du Creating Hope Act voté en 2012 aux Etats Unis

Il s'agit là d'une réglementation qui incite les industriels à investir directement en pédiatrie (et non d'abord chez l'adulte) en accordant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) accélérée de 6 mois pour un médicament autre (et notamment adulte). Le certificat délivré par le régulateur américain (FDA) est cessible et monnayable de manière illimitée.

Une étude approfondie de cette réglementation et des incitations possibles pour les industriels est réalisée dans le cadre du groupe de travail de la plateforme européenne piloté par Patricia Blanc.

Ce groupe de travail réuni des chercheurs et médecins (dont pour la France le Pr François Doz de l'Institut Curie, le Pr Judith Landman-Parker de l'hôpital Trousseau et le Dr Natalie Hoog Labouret de l'INCa), des membres du comité pédiatrique de l'EMA (dont le Vice président), des industriels (représentants de Celgene, Lilly et O4CP) et associations de parents (dont une représentante de l'association internationale des parents d'enfants atteints de cancer et la Présidente de KidsvCancer, association américaine, qui a co-écrit le Creating Hope Act)

L'analyse du questionnaire adressé aux industriels, présentée au colloque, démontre que l'on ne peut pas voter en Europe les dispositions du Creating Hope et qu'il faudrait l'adapter.

Par ailleurs plusieurs leviers très concrets ont été identifiés, tant sur des aspects d'incitations financières et de revue des procédures que sur la nécessaire coopération et le renforcement de la communication sur les challenges des cancers des enfants.

Dans les actions à venir, nous souhaitons renforcer nos discussions avec l'EFPIA (représentant des laboratoires au niveau européen), nous entourer d'experts pour agir au niveau de l'Europe, et mettre en place au moment opportun une forte campagne de sensibilisation.

Une réglementation sur les médicaments orphelins inefficaces en oncologie pédiatrique

Alors même que le cancer des enfants répond aux critères de maladie rare (en 2014: 187 désignations orphelines en Europe, 45 pathologies concernées pour les cancers, aucune en pédiatrie). Essentiellement utilisée par les biotech et les start up, cette réglementation pourrait être plus incitative concernant les cancers des enfants.

2/-Le Président du LEEM (industries du médicament) propose de rencontrer les instances européennes pour agir dès à présent afin de :

- favoriser le mécanisme d'action du médicament et non pas la pathologie adulte,
- pouvoir réaliser très vite les études chez l'enfant sans la contrainte d'avoir toutes les données de sécurité et de tolérance de l'adulte,
- obtenir une stratégie de développement adaptative pour développer le médicament plus tôt.

Néanmoins, l'accent est mis sur la nécessité :

- d'avoir une structure qui assure les données de qualité et de sécurité pour inciter l'industriel à aller au plus vite à l'AMM,
- que les plateformes aient un financement pérenne pour attirer l'industrie à continuer les projets lancés,
- que les résultats des travaux soient mis en commun et qu'en échange des molécules, l'industrie récupère les résultats scientifiques,
- qu'un travail soit réalisé sur la priorisation des molécules.

Des réglementations européennes aujourd'hui inefficaces mais plusieurs leviers identifiés avec des possibilités d'agir dès maintenant et une nécessaire volonté gouvernementale comme clé du succès avec un acteur pilote qui pourrait être l'INCa.

Mme la Sénatrice Catherine Deroche, membre de la commission des affaires sociales s'engage à nous aider à mobiliser.

Créer la transparence et partager l'information : la création d'un observatoire des cancers de l'enfant et de la recherche

Suite au colloque de 2014, les associations de parents ont souhaité mettre en place une structure qui permettrait d'identifier clairement les **objectifs prioritaires** sur les cancers des enfants, d'y associer des **indicateurs de performances** et de résultats, et de **publier** régulièrement sur les avancées.

Une synthèse des informations et données existantes est en cours (en cohérence avec les données de la SFCE et de l'INCa), ainsi qu'une identification des besoins via un questionnaire qui sera prochainement adressé aux associations et aux parents.

Les associations souhaitent faciliter l'accès à l'information (par exemple sur les essais cliniques en attente d'ouverture) et la rendre plus égalitaire.

Une réflexion doit aussi être lancée sur le financement de cette structure.

Les associations Hubert Guoin-Enfance et Cancer, Laurette Fugain, l'Etoile de Martin ainsi que la SFCE participent à ce groupe de travail.

Imagine for Margo retient parmi les pistes de réflexion issues du colloque :

- **La duplication de manière sécurisée et coordonnée des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)** accordées à un enfant pour certains types de médicaments.

Il s'agit là d'informer les familles et les médecins des ATU délivrées afin que d'autres enfants puissent également en bénéficier. L'on gagnerait ainsi un temps précieux pour les familles. Cela nécessitera une bonne coordination entre l'ANSM et les médecins qui suivent les patients.

Cette proposition initiée par Frédéric Lemos (responsable Recherche d'Imagine for Margo) a reçu un avis très favorable et un travail avec les chercheurs, l'INCa et l'ANSM démarrera prochainement.



- **Des initiatives possibles sous l'impulsion des associations de parents**

La possibilité d'un groupement d'associations intervenant en amont des projets de recherche afin de booster l'innovation.

La possibilité d'inciter les familles à faire des autopsies.

La proposition de créer une « Journée de l'abondance » au profit du cancer des enfants pour financer les programmes de recherche, maintenant que la stratégie est claire.

Le regroupement des associations dans un cadre à définir.

A noter qu'il a été aussi indiqué que les énergies associatives viennent avec leur propre identité et que les associations travaillent déjà bien ensemble, soit par pathologie (leucémies et les journées nationales) ou par thème/projet. (ce colloque par ex ou les projets de la SFCE).

Un appel est lancé au gouvernement

Le Président du LEEM annonce avoir proposé récemment à Mme la Ministre la création d'un groupe de travail inter-acteurs sur le développement des médicaments du cancer des enfants afin de travailler sur la réglementation européenne, intégrer la recherche pédiatrique dans le cadre de IMI2 (financement européen) et voir un accord de l'Etat sur la stabilité des prix de manière à garder la Recherche en France.

Dans une réunion préparatoire au colloque, **Imagine for Margo** avait rencontré des conseillers de la Ministre de la Santé et demandé la création d'un groupe de travail sur le changement de la réglementation européenne, dont la France devrait être moteur. Cet appel a été renouvelé lors du colloque.

Par ailleurs, Mme Françoise Weber, Directrice Générale adjointe de la Santé venue représenter Mme la Ministre, a proposé dans son discours une rencontre dans les meilleurs délais, avec Patricia Blanc et le Professeur Agnès Buzyn pour étudier une mobilisation efficace du Ministère dans notre combat.

La réglementation européenne est en cours de révision. Des propositions doivent être avancées d'ici 2017. Nous interpellons le gouvernement français afin que la France soit leader en termes de propositions d'aménagements de la réglementation européenne en vue de faciliter l'investissement de l'industrie pharmaceutique en pédiatrie.

Verbatim colloque

« Il y a eu une mobilisation de tous les acteurs dès le début de 2014 pour faire débiter les actions en oncologie pédiatrique » *Pr. Agnès Buzyn, Présidente de l'Institut National du Cancer*

« Je viens devant vous de manière humble car je sais que l'échelle de temps des parents et familles n'est pas la même. Je pense qu'il y a eu de grandes avancées mais ces avancées répondront aux urgences dans 2 ou 3 ans, ce n'est pas l'échelle de temps des parents. » *Pr. Agnès Buzyn, Présidente de l'Institut National du Cancer*

« Je ne reçois plus les industriels sans leur demander de nous fournir leurs molécules disponibles en pédiatrie » *Pr. Agnès Buzyn, Présidente de l'Institut National du Cancer*

« Identifier le tendon d'Achille de la tumeur sur le plan moléculaire et proposer une thérapie ciblée peut entraîner des effets bénéfiques là où la chimio a échoué et augmenter les chances de survie » *Pr. Gilles Vassal, Directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, Président de SIOPE*

« On est dans les big data, la grande quantité d'information générée par les séquençages de tumeurs servira aussi à des programmes de recherche fondamentale » *Pr. Gilles Vassal, Directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, Président de SIOPE*

« En complément des essais cliniques, il faut démocratiser l'accès aux ATU et faire gagner un temps précieux aux familles » *Frédéric Lemos Responsable de la recherche, Imagine for Margo*

« Nous sommes investis, sensibilisés et nous ne sommes pas ceux qui posent problème, nous sommes dans la solution. Il faut travailler ensemble et c'est pour cela que nous sommes là. » *Patrick Errard, Président du LEEM (Industries du médicament)*

« Nous avons été très sensibilisés l'année dernière, au niveau du LEEM par ce qui s'est dit ici même et nous avons avancé sur différents sujets » *Patrick Errard, Président du LEEM (Industries du médicament)*

« Les molécules ont les a, il faut trouver les mécanismes qui permettront un circuit court et coordonné donnant l'accès aux médicaments pédiatriques » *Patrick Errard, Président du LEEM (Industries du médicament)*

« L'ATU de cohorte ne répond pas bien à la pédiatrie, car il n'y a pas assez d'enfants, pas assez de données, il faut donc trouver un processus spécifique à la pédiatrie et ce qu'a porté Mr Lemos est une excellente initiative, on va y travailler collectivement » *Pr. Agnès Buzyn, Présidente de l'Institut National du Cancer*

« La ligue s'est mobilisée encore plus, depuis le colloque 2014, pour faire front à cette mobilisation inédite » *Pr. Jacqueline Godet, Présidente de la Ligue contre le cancer*

« Il est très important que les associations de patients soient associées en amont de la recherche, pas juste une fois que l'on a construit les plans et les orientations » *Dr. Franck Dufour, Directeur scientifique de la Fondation ARC*

« L'idée d'un observatoire qui mette par exemple en avant les protocoles en cours de gestation des industriels et des chercheurs est indispensable pour éviter les doublons » *Dr. Jean Michon, Président de la SFCE*

« Ensemble est le maître mot : il se passe vraiment des choses au niveau européen » *Pr. Gilles Vassal, Directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, Président de SIOPE*

« Les parents sont nos partenaires de recherche pour avancer » *Pr. Gilles Vassal, Directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, Président de SIOPE*



Pour marquer la journée dédiée au cancer de l'enfant **Imagine for Margo** a déposé au pied de la tour Eiffel 2500 papillons, symbolisant les 2500 enfants diagnostiqués du cancer chaque année.

