

CANCER PÉDIATRIQUE

AcSé-ESMART, un essai unique au monde

L'essai clinique européen AcSé-ESMART, qui vient de démarrer en avant-première en France, a pour ambition de doubler le nombre de médicaments qui pourront être proposés aux enfants et adolescents atteints de cancer, en échec de traitement, sur la base du profil moléculaire de leur tumeur. Cette étude permettra d'évaluer comment la connaissance de ces profils moléculaires peut améliorer la prise en charge thérapeutique des jeunes patients.

PAR CORINNE DRAULT

« **V**otre fille a une tumeur au cerveau très agressive pour laquelle il n'y a pas de traitement curatif. » Cette phrase, Patricia Blanc l'a entendue il y a sept ans. Trop de parents vivent encore la même chose aujourd'hui. En France, chaque année 1 700 nouveaux cas de cancer pédiatrique sont diagnostiqués chez l'enfant, 800 chez les adolescents. Les cancers représentent la première cause de décès par maladie chez l'enfant. Pourtant, les innovations thérapeutiques existent. Chez l'adulte, en effet, depuis une dizaine d'années, le développement de thérapies ciblant une anomalie moléculaire spécifique d'une tumeur a bouleversé le traitement et le pronostic de certains cancers. Grâce aux progrès de

la recherche en biologie, des cibles moléculaires pertinentes ont été identifiées, ainsi que des traitements capables d'agir sur ces cibles. Ces traitements innovants permettent de stabiliser de façon parfois spectaculaire l'évolution des cancers. Le nombre de ces thérapies est en hausse constante. En 2016 par exemple, près d'une vingtaine de thérapies ciblées avait une autorisation de mise sur le marché. Or, les cibles moléculaires initialement identifiées dans un cancer donné peuvent également être retrouvées dans d'autres cancers. Mais le développement clinique permettant leur mise sur le marché n'est pas forcément réalisé. D'où l'idée que certaines thérapies existantes utilisées chez l'adulte pourraient être efficaces chez les



enfants selon le profil moléculaire de leur tumeur. Reste que peu d'essais cliniques sont menés en oncopédiatrie. Les cancers pédiatriques sont des maladies rares et les essais cliniques menés par les firmes pharmaceutiques le sont également. C'est pour combler ce vide que l'essai européen AcSé-ESMART a été lancé récemment.

Recherche partenariale originale public-privé

Financé par l'association Imagine for Margo et l'Institut national du cancer (INCa), l'essai AcSé-ESMART du réseau ITCC⁽¹⁾ (Innovative Therapies for children with Cancer) vise à accélérer l'accès à l'innovation pour les enfants et les adolescents en explorant des molécules

innovantes, mises gratuitement à disposition par des firmes pharmaceutiques. Une collaboration inédite, associant le monde de la recherche clinique privée à celui de la recherche publique. L'objectif : doubler en deux ans le nombre de médicaments qui pourront être proposés aux enfants atteints de cancer ou de leucémie en échec thérapeutique, en fonction des caractéristiques de leur tumeur. Un défi pour Patricia Blanc, qui a créé l'association Imagine for Margo en 2011. Un défi qu'elle entend relever en hommage à sa fille Margaux, morte à l'âge de 14 ans, faute de traitement. Promu par l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), AcSé-ESMART s'inscrit dans le programme AcSé (Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes) de ■■■

“ **INTERVIEW**



PATRICIA BLANC,
présidente de l'association Imagine For Margo

« **Les enfants sont les oubliés des médicaments.** »

L'objectif de l'essai AcSé-ESMART est d'accélérer l'accès à l'innovation thérapeutique pour les enfants et adolescents atteints d'un cancer en rechute, et ce, dans le cadre d'un suivi clinique sécurisé. C'est un combat que nous menons pour notre fille qui n'a pas pu en bénéficier. Les industriels du médicament – on le sait – ne mettent pas en place des essais chez l'enfant, car le marché de l'oncologie pédiatrique n'est pas financièrement intéressant. Les enfants sont les oubliés des médicaments. Jusqu'à présent, l'association finançait des essais pour évaluer l'efficacité d'un médicament pour une tumeur spécifique. Avec AcSé-ESMART, nous avons décidé d'accélérer l'accès à toutes les innovations. Nous avons financé AcSé-ESMART à hauteur de 1 million d'euros. Des fonds que nous avons collectés en 2015, en organisant la course/marche « Enfants sans cancer », qui a lieu chaque année en septembre au parc de Saint-Cloud. ■



© Gettyimages

■■■ L'INCa visant à faire bénéficier les patients (adultes et enfants) atteints de cancer, en échec de thérapeutiques validées, d'un traitement fondé sur les anomalies moléculaires de leur tumeur. AcSé-ESMART est le troisième essai du programme AcSé et le premier entièrement dédié aux cancers pédiatriques, deux autres essais dans le cadre d'AcSé étant conduits depuis 2013 : AcSé crizotinib, ouvert aux adultes, adolescents et enfants ; et AcSé vemurafenib, réservé aux adultes uniquement. C'est également le premier essai européen du programme. De son côté, la Ligue investit tous les ans 400 000 euros dans six centres pédiatriques labellisés par l'INCa pour les essais cliniques de phase précoce (ou CLIP²). Ces six centres participent à l'essai AcSé-ESMART.

En pratique

Dix molécules innovantes seront évaluées sur trois ans au cours de l'essai AcSé-ESMART. « Actuellement, nous avons à disposition cinq molécules qui nous ont été fournies par trois firmes pharmaceutiques. En mars 2017, trente-six enfants participaient à l'essai. Une très bonne participation, étant donné que l'essai lancé officiellement en juin 2016 a véritablement démarré en automne 2016, à la réception des cinq molécules », rapporte Birgit Geoerger, oncopédiatre à l'Institut Gustave Roussy, coordinatrice de l'essai AcSé-ESMART. Les molécules sont disponibles au centre Léon Bérard à Lyon, aux CHU de Nantes, d'Angers et de Lille, à l'hôpital de la Timone à Marseille, à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, aux hôpitaux Armand Trousseau, Robert Debré et à l'Institut Curie à Paris. Ainsi répartis sur tout le territoire français, les centres offrent un égal accès à l'innovation thérapeutique aux enfants et parents

qui souhaitent participer à l'essai, qui inclura 260 enfants sur quatre ans. Pour l'heure, les molécules sont proposées seules ou en association avec une chimiothérapie standard, parmi le panel des médicaments, thérapies ciblées et immunothérapies, distribués par les firmes dans les six CLIP². Le choix de la stratégie thérapeutique est effectué selon le profil moléculaire des tumeurs. Il faut savoir que l'essai s'inscrit dans la continuité d'un programme antérieur dénommé « MAPPYACTS ».

Mieux cibler l'enfant

Lancé en décembre 2015, celui-ci visait à repérer les anomalies moléculaires associées aux tumeurs de plus de 300 enfants ayant un cancer en rechute, afin de leur proposer des innovations thérapeutiques adaptées dans les essais thérapeutiques précoces. « Si les cinq médicaments ont été validés pour leur tolérance et leur efficacité chez l'adulte, cela n'est pas encore fait chez l'enfant, explique le docteur Geoerger. Notre premier objectif est donc de déterminer les doses efficaces et bien tolérées et leur effet à long terme. Mais nous voulons aussi identifier les premiers signaux moléculaires qui permettent d'affirmer que le traitement pourrait agir véritablement. Grâce à l'essai ESMART, nous allons non seulement accélérer l'accès aux traitements innovants de façon sécurisée, mais également générer des connaissances sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les cancers pédiatriques. » « Nous entrons dans une médecine de précision à grande échelle ! » constate-t-elle. Le but : connaître les biomarqueurs à rechercher pour affirmer de façon objective qu'un enfant avec telle anomalie moléculaire a toutes les chances d'être traité efficacement par telle molécule innovante. ■

Comment sont sélectionnés les enfants participant à l'essai AcSé-ESMART ?

L'essai s'adresse à des enfants en échec de traitement anticancéreux validé, dont l'état physique et l'évolution de la maladie permettent l'administration d'un nouveau traitement. Les enfants sont scolarisés pour la plupart. Avant de participer à AcSé-ESMART, ils ont participé à l'essai MAPPYACTS. Plus de la moitié d'entre eux présentent une altération moléculaire spécifique. Selon leur profil moléculaire, une ou plusieurs molécules innovantes susceptibles d'être efficaces leur sont proposées. Des thérapies ciblées peuvent également être proposées aux enfants ne présentant pas d'altérations moléculaires spécifiques, dans la mesure où les mécanismes moléculaires qui jouent un rôle dans la sensibilité aux drogues distribuées actuellement par les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas encore connus. Les centres CLIP² labellisés par l'INCa et par l'ITCC⁽¹⁾, où se déroule l'essai AcSé-ESMART en France, sont sélectionnés pour leur expérience dans la mise en place d'essai clinique de phase précoce. L'essai sera étendu prochainement en Europe dans d'autres centres également labellisés par le réseau ITCC. ■

(1) ITCC (Innovative Therapies for children with Cancer) est un consortium rassemblant une cinquantaine d'institutions et de laboratoires européens de recherche en oncologie pédiatrique.