



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Nouveaux médicaments contre les cancers pédiatriques : ce qui doit bouger en Europe



New drugs for children with cancer: What needs to change in Europe

G. Vassal^{a,*}, P. Blanc^c

^a Direction de la recherche clinique, institut Gustave-Roussy, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Sud, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Imagine for Margo, 78112 Fourqueux, France

Reçu le 9 juillet 2016 ; accepté le 12 juillet 2016

Disponible sur Internet le 18 août 2016

MOTS CLÉS

Cancer ;
Enfant ;
Règlement ;
Innovation ;
Europe

Résumé Alors que la médecine de précision et l'immunothérapie donnent déjà des premiers résultats très prometteurs dans les cancers des adultes, et que près de 1000 molécules sont en développement par l'industrie pharmaceutique, il est primordial de ne pas oublier les enfants et les adolescents pour lesquels le cancer reste la première cause de décès par maladie. Si le Règlement européen a changé le paysage du développement des médicaments en pédiatrie, il n'a pas encore eu les effets attendus dans les cancers pédiatriques. L'opportunité de pouvoir modifier ce règlement et son implémentation en 2017 mobilise aujourd'hui les différents acteurs (chercheurs et pédiatres, parents, industriels, réglementaires) qui, ensemble, au sein d'une plateforme européenne Accelerate et par une alliance des associations de parents Unite2Cure, ont analysé les obstacles et limites de la réglementation afin d'élaborer et formaliser des propositions de changement : supprimer les exemptions de développement qui sont scientifiquement et médicalement injustifiées ; mettre en place un système de priorisation pour choisir les molécules potentiellement les plus efficaces ; réduire les retards à l'initiation des développements pédiatriques ; casser le dogme de la barrière des 18 ans ; installer un système efficace et adapté de récompenses et de sanctions. Plusieurs actions majeures sont ainsi menées en France et en Europe pour mobiliser les parlementaires et les états-membres afin d'accélérer le développement de traitements plus efficaces et innovants en oncologie hématologie pédiatrique. L'objectif est d'obtenir l'amélioration du règlement pédiatrique et de favoriser

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.vassal@gustaveroussy.fr (G. Vassal).

l'investissement des industriels dans la recherche et le développement d'innovations thérapeutiques pour les enfants et les adolescents atteints de cancer. Il est important d'agir maintenant pour se donner les moyens de les guérir plus et mieux.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cancer;
Children;
Regulation;
Innovation;
Europe

Summary Precision cancer medicine and immunotherapy are delivering very promising results for the treatment of adult cancers and more than 1000 new oncology compounds are currently developed par the Pharmaceutical industry. It is crucial that children and adolescents are not left apart since cancer remains the leading cause of death by disease beyond 1 year of age. The European Pediatric Medicine Regulation that was launched in 2007 clearly changed the landscape for evaluation of medicines in children, but it is far for having addressed yet adequately the urgent therapeutic needs in pediatric oncology. In 2017, there is an opportunity to change the regulation and its implementation. All stakeholders (pediatric oncologists, researchers, parents, regulators, industry) joined forces through the Accelerate platform and the Unite2Cure parents organization alliance to analyze, together, the limitations of the current regulation and to propose solutions: suppress waivers that are both scientifically and medically unjustified; set up an efficient prioritization system to choose the potentially best new oncology drugs to develop in children; break the 18 years dogma; install an efficient and adapted system of rewards and sanctions. Several initiatives are currently being developed in France and in Europe to mobilize members of the Parliament and Member-states in order to improve the regulatory environment and to better incentivize industrial investment in research and development of innovations for children and adolescents with cancer. It is crucial to act now in order to cure them more and better.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant de plus d'un an en Europe malgré les progrès considérables réalisés au cours des 50 dernières années dans la guérison des enfants et des adolescents souffrant d'un cancer [1]. La cancérologie vit actuellement des changements profonds. Les nouvelles connaissances générées grâce à l'explosion des technologies (séquençage du génome, big data, réseaux neuronaux...) ont déjà permis le développement de nouveaux médicaments dont bénéficient certains patients porteurs de maladies réfractaires incurables. Il reste bien sûr énormément d'inconnues et le nombre de cancers de l'adulte pour lesquels des progrès significatifs ont été obtenus reste limité. Mais nous sommes résolument entrés dans l'ère du possible, alors qu'il y a à peine 5 ans, être en vie pour un homme de 30 ans à plus de 3 ans d'un diagnostic de mélanome métastatique était impossible [2]. Désormais, guérir le cancer au 21^e siècle est un objectif atteignable.

Guérir plus et mieux les enfants et les adolescents, c'est introduire des innovations thérapeutiques et diagnostiques dans leurs prises en charge dès la découverte de la maladie [3]. C'est un défi formidable et complexe à relever. Il y a plus de 60 types de cancers différents de la naissance à l'adolescence. Il y a même de plus en plus de situations thérapeutiques différentes à mesure que l'on dissèque ces maladies sur le plan moléculaire en autant de sous-types nécessitant des traitements adaptés. Ce sont les maladies

les plus difficiles et les plus réfractaires, comme la tumeur du tronc cérébral, pour lesquels il reste des progrès majeurs à faire, rapidement. Les cancers pédiatriques sont différents de ceux de l'adulte, mais 80 % des chimiothérapies utilisées en pédiatrie le sont aussi chez l'adulte pour traiter des cancers différents. La situation « même médicament chez l'adulte et l'enfant, mais pour des cancers différents » est donc quotidienne dans les services d'oncologie et hématologie pédiatrique. L'accélération de l'innovation et l'introduction de nouveaux médicaments dans les traitements standards constituent un objectif majeur pour les 10 prochaines années en oncologie hématologie pédiatrique.

Un règlement européen pour changer la donne

En 2007, le règlement européen médicament pédiatrique (EC-N° 1901/2006) a été lancé pour que les médicaments utilisés chez l'enfant soient correctement évalués et autorisés [4]. C'était une avancée majeure. L'Europe prenait conscience des insuffisances concernant les médicaments pédiatriques et se dotait d'un environnement réglementaire, appliqué dans tous les états de l'Union, sous forme d'obligations, d'incitations et de récompenses pour l'industrie pharmaceutique.

La communauté européenne de l'oncologie hématologie pédiatrique s'est réjouie de l'adoption de ce règlement. En effet, avant 2007, il était extrêmement difficile d'obtenir des compagnies pharmaceutiques leurs nouvelles molécules anticancéreuses pour les enfants. Le développement pédiatrique n'était jamais une priorité pour les industriels qui justifierait de mobiliser des ressources dans un champ sans retour sur investissement. Il y avait très peu d'essais de phase I en Europe alors qu'aux États-Unis, la plupart des nouveaux anticancéreux étaient développés chez l'enfant grâce aux programmes du National Cancer Institute. Trop souvent des parents devaient faire des sacrifices importants pour que leur enfant en situation d'échec thérapeutique puisse participer à un essai d'un nouveau médicament aux États-Unis. En Europe, les nouveaux médicaments n'étaient accessibles pour l'enfant qu'une fois autorisés et mis sur le marché dans une indication de l'adulte, et en plus jamais systématiquement. C'est-à-dire très tard. Les oncologues pédiatres espéraient donc que le règlement européen changerait profondément cette situation [5].

Depuis le règlement européen, chaque dossier de demande d'autorisation d'un médicament dans une pathologie de l'adulte doit comporter, pour être recevable, un chapitre concernant l'enfant [4]. Si le médicament correspond à un besoin thérapeutique dans la population pédiatrique, l'industriel doit avoir un plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA). Si le médicament n'est pas utile pour l'enfant, alors une exemption (Waiver) est accordée. Ainsi, chaque industriel doit se positionner dans le champ pédiatrique pour pouvoir mettre sur le marché un nouveau médicament chez l'adulte ou une nouvelle indication d'un médicament déjà autorisé. Le législateur a accompagné cette obligation réglementaire forte et contraignante d'une récompense. Si l'industriel conduit le PIP tel qu'il est approuvé, une extension de 6 mois de la protection du médicament est accordée, dans toutes ses indications, et ce, que les résultats des essais thérapeutiques chez l'enfant soient positifs (et conduisent à une autorisation d'utiliser le médicament chez l'enfant) ou négatifs. C'est une incitation forte puisque l'industriel peut alors vendre le médicament 6 mois de plus en Europe avant que les médicaments génériques soient sur le marché.

Depuis bientôt 10 ans, le règlement pédiatrique a changé la donne. Désormais, chaque industriel doit systématiquement considérer la pédiatrie quand il veut déposer un dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament. L'EMA a créé un Comité pédiatrique (PDCO) qui évalue toutes les demandes de PIP et d'exemption. Depuis 2007, plus de 800 PIPs ont été approuvés dont 78 en oncologie. Ceci représente près de 2000 essais thérapeutiques. Un réseau de recherche en pédiatrie, Enpr-EMA, a été créé pour faciliter les développements pédiatriques [6]. Pour anticiper la mise en œuvre du règlement en oncologie pédiatrique, le réseau européen *innovative therapies for children with cancer* (ITCC) a été créé en 2003 pour conduire les essais précoces de nouveaux médicaments ainsi que leur évaluation pré-clinique [7]. Ainsi, la communauté pédiatrique européenne s'est mise en ordre de marche, au sein de la SIOPE, avec ITCC et les groupes de recherche par tumeur pour élaborer et conduire avec les industriels les plans d'investigation

pédiatrique depuis la phase I jusqu'à la phase III randomisée [3].

Un règlement très insuffisant en oncologie pédiatrique

Le règlement pédiatrique a changé le paysage du développement des nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant. En 2003, il y avait un seul essai d'un médicament innovant dans le réseau ITCC. C'était l'imatinib (Glivec®). Le premier essai européen ITCC promu par Gustave Roussy explorait son efficacité dans les tumeurs solides pédiatriques (et non les leucémies myéloïdes chroniques) qui exprimaient une des cibles thérapeutiques du Glivec® [8]. C'était déjà le concept de médecine de précision où la présence de la cible d'un médicament guide son utilisation. En 2015, il y avait plus de 20 médicaments innovants explorés seuls ou en association en phase I et II dans ITCC [9]. Certains sont des essais de première administration chez l'enfant qui sont conduits simultanément en Europe et aux États-Unis. La France s'est particulièrement mobilisée au sein du réseau ITCC pour donner accès aux innovations thérapeutiques pour les enfants en échec thérapeutique [10]. En 2013, 195 enfants en échec thérapeutique ont eu accès à un médicament innovant en France versus 110 en 2010. Grâce au règlement, il y a beaucoup plus d'interactions entre les groupes coopérateurs en oncologie pédiatrique et certains industriels pour définir au mieux comment développer les nouveaux médicaments chez l'enfant, puis conduire ces essais. Si le paysage réglementaire a changé pour l'oncologie pédiatrique, nous sommes loin de répondre aux besoins thérapeutiques des enfants au moment où on assiste à une accélération de l'innovation en cancérologie adulte avec plus de 1000 molécules en développement et des résultats remarquables pour certains patients, dès les essais de phase I [11]. Depuis 2007, seulement deux médicaments innovants ont été autorisés pour le traitement d'un cancer pédiatrique : Votobia® (everolimus) pour les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes et Unituxin® (anticorps anti-GD2) pour les neuroblastomes. Les insuffisances du règlement se résument en un chiffre : seulement 10 % des enfants en rechute non curable d'un cancer ou d'une leucémie ont accès à un nouveau médicament en développement en Europe.

Accelerate, une plateforme avec toutes les parties prenantes

L'implémentation du règlement pédiatrique ouvrait un champ nouveau pour chacun. Les industriels abordaient un domaine qu'ils ignoraient, les cancers de l'enfant [5]. Les pédiatres oncologues, habitués à 50 ans de recherche académique sans partenariats industriels et à l'utilisation des médicaments en dehors de leur AMM, devaient comprendre les exigences réglementaires qui régissent le développement des médicaments. L'EMA devait acquérir la capacité d'évaluer et approuver des plans de développement avec l'expertise indispensable dans un domaine de recherche

de plus en plus complexe. Les parents et les associations de parents souhaitaient que les choses s'accélérent mais n'avaient pas les connaissances nécessaires pour contribuer de façon active. Ce fut une courbe d'apprentissage pour chacun.

Devant la perception d'inefficacité du règlement pédiatrique en oncologie, il devenait essentiel de comprendre ce qui fonctionne bien et mal dans le règlement pour faire des propositions concrètes afin d'améliorer très significativement le champ des innovations thérapeutiques en oncologie pour les enfants et les adolescents. La proposition fut de créer une plateforme, en d'autres termes un forum, avec les parents, les académiques, les industriels et les réglementaires pour ensemble analyser la situation et identifier des pistes de progrès et des solutions. La plateforme Accelerate a été créée en décembre 2013 pour accélérer le développement des innovations pour les enfants et adolescents [12]. Les principes étaient :

- « travaillons ensemble » ;
- « No blame, no shame » (ni blâme, ni honte) mais des échanges constructifs.

Trois axes de travail ont été identifiés : de nouvelles stratégies de développement ; de nouvelles incitations ; le suivi à long terme. Créée par Cancer Drug Development Forum (CDDF), ITCC et SIOPE dans le cadre du programme ENCCA, Accelerate réunit à ce jour des représentants de l'EMA, du Comité pédiatrique, de 13 compagnies pharmaceutiques, 10 associations de parents et 14 institutions académiques ou groupes coopérateurs [13].

La mobilisation des associations de parents

Les associations de parents et organisations non gouvernementales ont rapidement ressenti la nécessité de renforcer les actions menées individuellement au niveau national et ont décidé de « s'unir pour guérir » afin de mieux faire entendre leurs voix au niveau européen.

L'alliance des associations européennes Unite2Cure a ainsi été créée en septembre 2015 par 10 parents et organisations issues du Luxembourg (Fondation Kribskrank Kanner), de Suisse (Zoé4life), d'Angleterre (Bettany's Wish, Create for Chloe, Christopher's Smile, aPODD, PORT), d'Allemagne (Forderkreiss Bonn), d'Autriche (Kinder-Krebs-Hilfe) et de France (Imagine For Margo) [14].

Unite2Cure regroupe aujourd'hui 42 organisations internationales provenant de 11 pays et est soutenu par d'imminents médecins, chercheurs et organisations européennes comme CCI Childhood Cancer International (CCI), SIOPE et ITCC.

Ensemble, les organisations de parents ont pour objectif de faire évoluer le Règlement sur les médicaments pédiatriques et mènent des actions tant au niveau national qu'euro-péen pour mobiliser les ministres et parlementaires de leurs pays ainsi que les instances européennes (Commission européenne, Parlement européen et le Conseil d'Europe).

Des parents de Unite2Cure sont activement impliqués dans la plateforme Accelerate.

Les insuffisances et limites du règlement pédiatrique en oncologie

Des exemptions de développement injustifiées scientifiquement

Le crizotinib (Xalkori®) est une thérapie ciblée pour le traitement des cancers du poumon ALK positifs [15]. ALK est une des cibles thérapeutiques du crizotinib. ALK est un gène qui peut être muté, amplifié ou fusionné avec un autre gène dans les tumeurs malignes. Les patients dont la tumeur est positive pour ALK peuvent bénéficier du crizotinib. On retrouve ALK dans plusieurs cancers de l'enfant : les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les neuroblastomes, les tumeurs inflammatoires myofibroblastiques et les rhabdomyosarcomes. Parce que le cancer du poumon n'existe pas chez l'enfant, Pfizer a obtenu une exemption, prévue par le règlement européen et mise en œuvre par la liste des exemptions de classe (*class waiver list*) [15] et n'a pas développé le médicament chez l'enfant. Ce sont les institutions académiques qui l'ont fait, montrant que le crizotinib était un médicament très efficace dans les lymphomes et les tumeurs inflammatoires ainsi que dans certains neuroblastomes [16]. Alors que le crizotinib était accessible aux enfants dans un essai clinique du Children's Oncology Group depuis 2010 aux États-Unis, ce n'est qu'en juillet 2013 que le programme Acse-Crizotinib a donné aux enfants accès au test moléculaire recherchant ALK et au crizotinib dans un essai thérapeutique en France [17]. Ailleurs, en Europe, le crizotinib n'est accessible que par une prescription hors AMM par le pédiatre oncologue.

Crizotinib est l'exemple paradigmatique, mais malheureusement pas le seul, de l'écueil d'une loi qui fonde le développement d'un médicament chez l'enfant sur son indication chez l'adulte et non sur son mécanisme d'action, quelle que soit la maladie. En raison de cette exemption, il y a eu un retard de 3 à 4 ans pour l'accès au crizotinib pour les enfants en Europe et l'accès n'est toujours pas égal dans tous les pays.

D'autres industriels se sont engagés dans le développement de leurs médicaments dans des cancers pédiatriques différents de leur indication chez l'adulte. C'est une démarche volontaire pour répondre au mieux aux besoins thérapeutiques en prenant en compte les progrès de la science et de la compréhension de la biologie de ces tumeurs. C'est le cas du dabrafenib, inhibiteur de BRAF pour le traitement des mélanomes métastatiques, qui est en développement dans les tumeurs pédiatriques présentant une mutation de BRAF comme les tumeurs cérébrales et les histiocytoses [18].

Toujours des retards majeurs dans le début des développements pédiatriques

Nivolumab et pembrolizumab sont des inhibiteurs de PD1 dont la première autorisation de mise sur le marché a été délivrée aux États-Unis en 2014 et en Europe en 2015. Depuis, leur efficacité chez l'adulte a conduit à une extension de leur indication dans le cancer du poumon, dans le cancer du rein, dans les cancers de la tête et du cou. Ces deux médicaments innovants d'immunothérapie

ainsi que d'autres inhibiteurs de PD1 et PDL1 sont en cours d'explorations dans plusieurs cancers de l'adulte [19].

Les PIPs de nivolumab et de pembrolizumab ont été approuvés en mars 2014, soit quelques mois avant leur première AMM aux États-Unis et 1 an avant leur autorisation en Europe. Les premiers essais pédiatriques n'ont commencé que début 2015. Le règlement stipule que les PIPs doivent être déposés dès la fin des essais de phase I, c'est-à-dire bien avant leur AMM. Ainsi, dans le cas des inhibiteurs de PD1, cette nouvelle classe de médicaments qui est en train de changer la prise en charge des cancers de l'adulte, il y a eu un retard de 4 à 6 ans à l'initiation de leur développement pédiatrique.

Des PIP infaisables

Vemurafenib est un inhibiteur de BRAF indiqué pour le traitement du mélanome métastatique avec mutation de BRAF. Le 8 avril 2011, un PIP a été approuvé pour explorer le vemurafenib uniquement chez les adolescents, âgés de 12 à 18 ans, porteurs d'un mélanome métastatique avec mutation de BRAF en échec thérapeutique. Il y a très peu d'adolescents porteurs d'un mélanome métastatique avec mutation de BRAF. L'essai international (NCT01519323) fut lancé en janvier 2012 dans 26 centres investigateurs situés dans 10 pays et 4 continents. Quatre ans après, seulement 6 patients avaient été inclus et l'essai a été clos prématurément. Beaucoup de ressources ont été mobilisées pour rien. Alors que le vemurafenib est autorisé depuis le 17 février 2012 pour sa commercialisation en Europe, il était en essai thérapeutique en monothérapie chez l'adolescent au moment où les combinaisons de vemurafenib avec un inhibiteur de MEK et les inhibiteurs de PD1 pour le traitement du mélanome étaient en développement très avancé chez l'adulte, voire déjà autorisés.

Cet exemple illustre la situation d'un PIP infaisable et qui était jugé infaisable par la communauté oncologie hématologie pédiatrique avant même de commencer l'essai thérapeutique. De plus, il y a eu un retard significatif pour l'accès des adolescents avec un mélanome métastatique aux traitements les plus innovants en développement chez l'adulte.

Des adolescents en manque d'accès à l'innovation

Le nivolumab, inhibiteur de PD1, a montré une activité thérapeutique remarquable dans le lymphome de Hodgkin résistant à tous les traitements [20]. Ceci a conduit, le 17 mai 2016, à une autorisation par la FDA pour le traitement des patients adultes souffrant d'un lymphome de Hodgkin résistant ou réfractaire et dans les prochains mois par l'EMA. Le résumé des caractéristiques du produit précise, au chapitre « 8.4 Utilisation pédiatrique », « La sécurité et l'efficacité d'Opdivo® n'ont pas été établis chez les patients pédiatriques » [21]. Le lymphome de Hodgkin est une maladie de l'adulte jeune qui s'observe de 10 à 50 ans. Il n'y a aucune donnée pour soutenir le fait que l'activité du nivolumab serait différente chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. En 2016, avec une réglementation pédiatrique efficiente, la première autorisation d'un médicament aussi innovant et efficace dans le lymphome de Hodgkin aurait

dû concerner tous les patients qu'ils soient enfants, adolescents ou adultes. Certes, un nouveau PIP a été approuvé pour évaluer le nivolumab dans le lymphome de Hodgkin et les tumeurs cérébrales chez l'enfant et l'adolescent, mais seulement le 19 février 2016.

Cet exemple montre qu'il faut que les essais de nouveaux médicaments dans des maladies communes aux adolescents et aux adultes incluent les deux populations de patients et que leur première autorisation de mise sur le marché concerne toute la population, quel que soit l'âge, touchée par la maladie.

Les propositions de changement

En 2017, soit 10 ans après le lancement du règlement, la Commission européenne doit faire un bilan sur la mise en œuvre de la loi et sur l'atteinte des objectifs fixés. Une révision est alors possible, même si elle n'a pas été prévue systématiquement à 10 ans par législateur.

À partir de l'analyse faite dans la plateforme Accelerate et des pistes de progrès identifiées, SIOPE et Unite2Cure ont élaboré des propositions concrètes à discuter pour modifier la loi ou son implémentation et pour répondre beaucoup mieux aux besoins des enfants et des adolescents.

Supprimer les exemptions scientifiquement et médicalement injustifiées : un développement selon le mécanisme d'action du médicament

Il s'agit de décider du développement pédiatrique d'un médicament non pas en fonction de son indication thérapeutique chez l'adulte, mais en fonction de son mécanisme d'action et de sa capacité à répondre aux besoins des enfants [22]. Pour cela, il est proposé de supprimer dans la loi l'alinéa 1)b de l'article 11 qui autorise une exemption systématique si « la maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments concerné est destiné n'existe que chez les populations adultes » [4]. Il s'agirait alors de générer, pour les médicaments, des données biologiques (la cible est-elle présente et active dans au moins un cancer pédiatrique ?) et d'efficacité préclinique (le médicament est-il efficace dans des modèles expérimentaux de cancers pédiatriques ?) afin de juger au mieux s'il doit ou non être étudié chez les enfants. Le programme européen *Innovative medicine initiative* (IMI) [23] a lancé un appel d'offres pour la création d'une plateforme préclinique pédiatrique en oncologie afin de créer de nouveaux modèles expérimentaux, de les caractériser et de réaliser les expériences thérapeutiques [23]. Ce partenariat public-privé sera de nature à fournir les informations nécessaires pour décider au mieux des médicaments anticancéreux à développer chez l'enfant et à prioriser.

Un système de priorisation pour choisir les molécules potentiellement les plus efficaces

Il y a plus de 1000 nouveaux agents anticancéreux en développement chez l'adulte. Dans la quasi-totalité des cas, plusieurs agents développés par différentes compagnies pharmaceutiques ont un mécanisme d'action identique ou

comparable. Ainsi, il y a déjà 5 thérapies ciblées anti-ALK : crizotinib (Pfizer) et ceritinib (Novartis) sont commercialisées ; alectinib (Roche), entrectinib (Ignyta) et lorlatinib (Pfizer) sont en cours de développement chez l'adulte. Les cancers pédiatriques ALK+ sont rares et le nombre de patients ne permet pas d'étudier les 5 médicaments chez l'enfant, même au niveau international, jusqu'aux essais de phase III. Il y a plus de 10 médicaments d'immunothérapie qui inhibent le point de contrôle PD1 ou PDL-1. Tous ces médicaments ne peuvent être développés chez l'enfant, dans toutes les pathologies, surtout s'ils sont similaires avec des activités et des toxicités comparables. Il faut mettre en place un système de priorisation. Nous proposons de faire des forums de priorisation soit pour une classe de médicaments, soit pour une maladie, avec toutes les compagnies pharmaceutiques ayant des médicaments concernés par le sujet, des représentants de l'EMA et du PDCO, des experts académiques (chercheurs et pédiatres) ainsi que des parents. Dans ces réunions où toutes les parties prenantes participent, un état des lieux serait fait sur les besoins thérapeutiques, les données biologiques et précliniques, les résultats pédiatriques cliniques disponibles pour les médicaments concernés ainsi que les données chez l'adulte. Toutes les parties prenantes auraient ainsi le même niveau d'information au même moment et les différentes options de développement pourraient être dessinées et discutées. Ensuite, le design des PIPs, leur négociation et leur approbation seraient beaucoup mieux informés pour permettre une meilleure adéquation avec les besoins des enfants, en prenant en compte la faisabilité, élément essentiel qui est trop souvent insuffisamment pris en compte actuellement.

Il ne s'agit donc pas de prioriser des maladies pour l'application du règlement et le développement des nouveaux médicaments, mais de prioriser les meilleurs médicaments possibles dans une pathologie donnée ou pour une cible thérapeutique parmi tous les médicaments potentiellement concernés en développement chez l'adulte, sur des bases scientifiques et médicales partagées.

Réduire les retards à l'initiation des développements pédiatriques

Le législateur a voulu que les plans pédiatriques soient soumis très tôt au cours du développement des médicaments chez l'adulte et l'article 16 stipule que « le plan d'investigation pédiatrique ou la demande de dérogation, accompagné d'une demande d'approbation, est présenté, sauf pour les cas dûment justifiés, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes » [4]. En oncologie, c'est à la fin de l'essai de phase I chez l'adulte que les données de pharmacocinétique, de posologie et de tolérance nécessaires pour élaborer un programme pédiatrique sont disponibles. Quarante-cinq pour cent des PIPs en oncologie sont soumis seulement dans l'année qui précède leur demande d'autorisation chez l'adulte, c'est-à-dire à la fin des essais de phase III. Souvent, les compagnies pharmaceutiques considèrent qu'il n'y a pas suffisamment de données pour s'engager dans un plan pédiatrique dès la fin de la phase I chez l'adulte. Pour réduire le retard à l'initiation des développements pédiatriques, nous

proposons que la loi autorise aussi la soumission d'un PIP plus tard au cours du développement chez l'adulte, par exemple au début de l'essai pivotal, sous réserve que le dossier pédiatrique contienne les résultats de l'évaluation préclinique et les résultats préliminaires d'un essai précoce évaluant au moins la posologie, la tolérance et la pharmacocinétique du médicament chez l'enfant. Ceci permettrait d'améliorer significativement la faisabilité et la pertinence des PIP vers une autorisation de mise sur le marché pédiatrique. L'accès aux innovations pour les enfants pourrait se faire sans retard, dès les essais de phase I terminés chez l'adulte, avant de déposer un PIP. Ces essais précoces pédiatriques ne se feraient qu'au sein de groupes coopérateurs et de centres investigateurs qualifiés. La mise en œuvre du règlement pourrait comporter aussi des sanctions effectives pour les firmes ne respectant pas le calendrier de soumission : soit à la fin de l'essai de phase I chez l'adulte, soit au moment de l'essai pivotal mais avec des données pédiatriques cliniques et précliniques.

Casser le dogme de la barrière des 18 ans

Il n'y a aucune barrière réglementaire ni éthique au recrutement des adolescents dans des essais thérapeutiques conduits chez l'adulte, sous réserve bien sûr que les données scientifiques et médicales le justifient et que les règles d'information et de consentement soient respectées. Il n'est besoin de changer aucune loi ni recommandation. Il faut changer les habitudes et les réflexes des industriels, des académiques et des réglementaires. Il s'agit de ne plus systématiquement prendre pour critère d'inclusion un âge supérieur à 18 ans et se demander secondairement s'il est possible, sans danger, autorisé ou non de descendre l'âge à 12 ans. Il faut se poser la question : pourquoi cet essai ne serait-il pas proposé aux adolescents ? Tout particulièrement si l'indication comme la maladie de Hodgkin, les lymphomes ou les sarcomes s'observent chez les adolescents et les adultes. De même, un adolescent présentant un cancer du sein, du colon ou un mélanome en échec thérapeutique, doit avoir accès aux mêmes innovations que l'adulte, même s'il s'agit de situations très rares à cet âge. Une campagne de publication, d'information et de communication est nécessaire pour démontrer qu'il y a un rationnel fort, médical et scientifique et qu'il n'y a pas de risques à permettre la participation d'un adolescent de 17 ans 6 mois à un essai d'un traitement innovant dans le sarcome d'Ewing sous prétexte que le protocole dit « plus de 18 ans ».

Un système efficace et adapté de récompenses et de sanctions

Le règlement prévoit une extension de 6 mois de la protection du médicament si le PIP est réalisé, que les résultats soient positifs ou négatifs [4]. La durée de protection des médicaments est de 7 ans, 10 ans pour les médicaments orphelins. La récompense survient donc de façon retardée par rapport au dépôt du PIP. Ainsi, beaucoup considèrent que le règlement fonctionne par l'obligation de soumettre un PIP ou une demande d'exemption au moment de la demande d'AMM, plus que par la récompense. De plus, il n'y a aucune mesure incitative spécifique pour le

développement de médicaments spécifiques pour les enfants, par exemple ciblant une altération génétique spécifique d'un cancer pédiatrique et conduisant à une première autorisation de mise sur le marché dans la population pédiatrique. Aux États-Unis, la réglementation *Creating Hope* incite aux développements des médicaments d'abord chez l'enfant lorsque qu'il s'agit de maladies graves [24]. Nous proposons que le règlement pédiatrique prévoit de nouvelles récompenses pour mieux inciter au développement sans retard des médicaments chez l'enfant et pour accélérer le développement de médicaments pédiatriques spécifiques.

L'agenda et la mobilisation des politiques

L'association Imagine for Margo organise depuis 3 ans au Palais du Luxembourg un colloque fédérateur « vers une recherche spécifique sur les cancers des enfants » dans le but de réunir et de mobiliser les associations de parents, médecins et professeurs, industriels, institutionnels et parlementaires. Ce colloque a notamment conduit à la création d'un groupe de travail sur le Règlement pédiatrique au ministère de la Santé en 2015 et à la création d'un groupe d'études sur le cancer au Sénat en mai 2016. Afin d'accélérer les propositions à venir, ce groupe dédié de Sénateurs travaillera en lien avec le groupe d'études sur le cancer de l'Assemblée Nationale et avec le Parlement européen. Ces actions majeures menées en France envers les parlementaires viennent en complément d'une forte mobilisation européenne portée par Madame Françoise Grossetête, députée européenne et rapporteur du règlement en 2007, ainsi que par des députés anglais et italiens.

À partir des propositions de changement élaborées par SIOPE et Unite2Cure, la Commission environnement, Santé publique et sécurité alimentaire (ENVI) du parlement Européen a préparé une résolution qui sera soumise au vote des parlementaires en session plénière à l'automne 2016. Cette résolution demande à la Commission européenne de réviser le règlement médicament pédiatrique. Parallèlement, la ministre des Affaires Sociales et de la Santé fera des propositions au Conseil de l'Europe en septembre 2016.

Conclusion

L'Europe, en votant le Règlement pédiatrique, a clairement changé le champ du développement des médicaments chez l'enfant. Dix ans après, on constate qu'il faut améliorer la loi et son implémentation pour relever le défi de l'accélération des innovations en oncologie hématologie pédiatrique. Il s'agit de changer d'état d'esprit : ne plus voir le développement pédiatrique en oncologie comme seulement une obligation réglementaire à respecter, mais aussi comme un champ de recherche et développement créateur d'innovation et de valeur tant pour les enfants et les adolescents que pour la société. Il s'agit de travailler ensemble et donc nécessairement de façon plus efficace. Notre objectif est d'obtenir l'adaptation du Règlement pédiatrique et de favoriser l'investissement des industriels dans la recherche et le développement d'innovations thérapeutiques pour les enfants et les adolescents atteints de cancer.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOPE-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(9):1551–7.
- [2] Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in Keynote-001. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.) [abstr 9503].
- [3] The SIOPE strategic plan: a European cancer plan for children and adolescents. <http://www.SIOPE.eu/SIOPE.StrategicPlan2015/>.
- [4] Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf.
- [5] Vassal G, Zwaan CM, Ashley D, Le Deley MC, Hargrave D, Blanc P, et al. New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol* 2013;14(3):e117–24.
- [6] Ruperto N, Eichler I, Herold R, Vassal G, Giaquinto C, Hjorth L, et al. A European network of paediatric research at the european medicines agency (Enpr-EMA). *Arch Dis Child* 2012;97(3):185–8.
- [7] Zwaan CM, Kearns P, Caron H, Verschuur A, Riccardi R, Boos J, et al. "Innovative therapies for children with cancer" European consortium. The role of the "innovative therapies for children with cancer" (ITCC) European consortium. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):328–34.
- [8] Georger B, Morland B, Ndiaye A, Doz F, Kalifa G, Geoffray A, et al. Target-driven exploratory study of imatinib mesylate in children with solid malignancies by the innovative therapies for children with cancer (ITCC) European consortium. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2342–51.
- [9] ITCC, the European network for innovative therapies for children with cancer. www.itcc-consortium.org.
- [10] Vassal G, André N, Leblond P, Georger B, Aerts I, Doz F, et al. Accès aux essais précoces de nouveaux médicaments anticancéreux pour les enfants et les adolescents en France. *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2015;3:62–9.
- [11] Vassal G. Will children with cancer benefit from the new European paediatric medicines regulation? *Eur J Cancer* 2009;45(9):1535–46.
- [12] Vassal G, Rousseau R, Blanc P, Moreno L, Bode G, Schwach S, et al. Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric oncology platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(2): 218–24.
- [13] Accelerate innovation for children and adolescents with cancer. www.accelerate-platform.eu.
- [14] Unite for better treatments for children and teenagers with cancer. <https://unite2cure.org/>.
- [15] Vassal G, Blanc P, Copland C, Pearson A. Will the revised class waiver list make it? *Lancet Oncol* 2015;16(9):e425–6.
- [16] Vassal G, Schleiermacher G. Actualités pharmacologiques – le crizotinib (Xalkori®). *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2014;2: 46–53.

- [17] Buzyn A, Blay JY, Hoog-Labouret N, Jimenez M, Nowak F, Deley MC, et al. Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6):385–93.
- [18] Kieran MW, Hargrave DR, Cohen KJ, Aerts I, Dunkel IJ, Hummel TR, et al. Phase 1 study of dabrafenib in pediatric patients (pts) with relapsed or refractory BRAF V600E high- and low-grade gliomas (HGG, LGG). Langerhans cell histiocytosis (LCH), and other solid tumors (OST). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.) [abstr 10004].
- [19] Robert C, Soria JC, Eggermont AM. Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. *Eur J Cancer* 2013;49(14):2968–71.
- [20] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9.
- [21] Opdivo (nivolumab). Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s019lbl.pdf.
- [22] Pearson AD, Herold R, Rousseau R, Copland C, Bradley-Garelik B, Binner D, et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer* 2016;62:124–31.
- [23] Innovative medicine initiative call for proposal: a comprehensive “paediatric preclinical POC platform” to enable clinical molecule development for children with cancer (décembre 2015). <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/12126-imi2-2015-07-05.html>.
- [24] Connor E, Cure P. “Creating hope” and other incentives for drug development for children. *Sci Transl Med* 2011;3(66):66cm1.