



JEAN-CLAUDE DUPONT*
jeanclaude.dupont@curie.fr



PATRICIA BLANC**
imagineformargo@gmail.com



FRANÇOIS DOZ***
francois.doz@curie.fr

EN DÉBAT

Dans un contexte qui doit être favorable à la recherche de nouveaux médicaments et, tenant compte de l'incertitude du bénéfice d'un nouveau traitement, des garde-fous éthiques doivent s'imposer.

Comment et dans quelles conditions développer de nouveaux médicaments anticancéreux en pédiatrie ?

Les cancers pédiatriques sont à la fois des maladies rares et un enjeu majeur de santé publique car il s'agit de la première cause de décès par maladie entre 1 an et 18 ans dans les pays industrialisés, et parce qu'un nombre croissant d'adultes vivent avec les conséquences de la maladie ou des traitements reçus parfois très jeunes (toxicités d'organe telles que des complications cardiovasculaires, cancers secondaires, stérilité/hypofertilité, par exemple).¹ En dehors des essais dits de désescalade (ayant pour but de diminuer les effets iatrogènes à efficacité constante), le développement de nouveaux médicaments constitue une piste de recherche essentielle pour améliorer la santé des patients, encore nombreux, qui restent démunis de traitement efficace connu ou des patients atteints de maladie de bon pronostic qui, avec les traitements actuels, sont à risque de souffrir ultérieurement de séquelles impactant leur qualité ou leur espérance de vie.

Ne rien tenter en dehors d'un rationnel scientifique établi

À un moment dans le parcours de soins d'un enfant, on peut être amené à proposer à une famille un nouveau médicament ou plus précisément l'accès à une molécule en cours d'expérimentation dont on espère qu'elle deviendra un médicament. De plus en plus souvent, le médecin peut aussi rencontrer une famille en demande de recevoir un nouveau médicament en cours de développement. Dans ces deux situations, il ne faut rien tenter en dehors d'un rationnel scientifique bien établi et, plus que jamais, s'abstenir tant de promettre plus qu'il ne peut être tenu² que de contrarier les choix et les espoirs des familles pour de mauvaises raisons.³

Aujourd'hui, la recherche repose sur une documentation de plus en plus fine des paramètres biologiques des tumeurs et des individus conduisant à la production d'une masse d'informations dont l'utilité clinique ne peut pas toujours être garantie. De la même manière que démontrer l'effet moyen d'une molécule

* Directeur adjoint de la chaire Hospinnomics (économie de la santé, AP-HP et École d'économie de Paris).

** Présidente de l'association Imagine for Margo (<http://imagineformargo.org/>).

*** Pédiatre oncologue, département d'oncologie pédiatrique, adolescents, jeunes adultes (DOPAJA), et directeur délégué de la recherche, ensemble hospitalier de l'institut Curie ; professeur de pédiatrie, faculté de médecine Paris-Descartes, Paris, France.

dans une population donnée ne prédit pas la réponse individuelle chez un patient particulier au sein de cette population, identifier un récepteur, un mécanisme d'action ou une mutation génétique est « prometteur » pour les enfants atteints de cancers en général, mais pas forcément pour un enfant en particulier. Les données à cet égard sont très claires et reflètent un principe éthique fondamental : les chances de trouver un médicament miracle lors d'un essai précoce sont modestes, simplement parce que la recherche procède par petits pas et sous la contrainte d'un équilibre entre les risques, toujours réels, et les bénéfices, toujours incertains, qui sont liés à la participation à un essai clinique.^{4,6}

Cependant, l'espoir d'une réponse tumorale, qui motive familles et équipes soignantes, est raisonnable pour deux raisons.⁷ Premièrement, en vertu de la balance bénéfices risques, le danger de nuire gravement au bien-être de l'enfant dans le cadre d'un essai clinique est faible comparé à la gravité de la maladie. Deuxièmement, les essais sur les nouveaux médicaments sont conçus de plus en plus souvent sur la base d'une sélection poussée des patients et des mécanismes d'action très spécifiques ; ainsi, lorsque l'essai repose sur un rationnel biologique fort, fondé sur les analyses des cellules tumorales ou leur environnement, les chances d'une réponse tumorale peuvent être plus importantes que dans les essais traditionnels où seul l'effet moyen de la molécule est observé.⁸

Ménager aux familles « la liberté et la force de dire non »

Quelle que soit cette différence, la participation à la recherche conserve cependant cette valeur de gratuité d'un engagement pour la science sans garantie d'un bénéfice personnel, une dimension, peut-être, de réciprocité vis-à-vis des patients qui nous ont précédés, en tout cas de générosité vis-à-vis des patients futurs. Ce choix d'un don, d'un engagement peut être partagé par le patient lui-même qui, s'il ne peut s'y engager sans l'assentiment

de ses parents, peut toujours refuser de participer à un essai. « *En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus [des mineurs] ou à la révocation de leur acceptation* » (code de santé publique, art. L1122-2).

Comment faire de cette contrainte légale forte autre chose qu'un vœu pieux ou qu'une source d'incompréhensions, voire de tensions, en pédiatrie ? Les essais précoces en cancérologie pédiatrique véhiculent souvent un espoir important de la part des familles et des soignants, fût-ce d'une réponse tumorale transitoire. Quand la maladie est de mauvais pronostic ou quand les traitements de première ligne ont échoué, la tentation de l'essai peut être très forte, irrésistible de part et d'autre, voire oppressante. Dans ce contexte, soit l'enfant ne peut pas dire non,⁹ soit son « non » peut être synonyme de rupture d'alliance et de conflit.¹⁰ Ici, il apparaît combien le rôle de l'investigateur – à plus forte raison quand il est avant tout le médecin de cet enfant – n'est pas de recruter mais d'abord de bien soigner – et le bon soin peut passer par la proposition d'inclusion dans un essai thérapeutique innovant. Cela signifie de communiquer à la famille que le choix qu'elle doit opérer est une décision commune, consensuelle au sein de la cellule familiale, et que la mauvaise décision, c'est la décision unilatérale. Décider ensemble c'est, pour la famille, affirmer une solidarité et des valeurs, par exemple de lutte résolue face à la maladie, qui structurent l'identité commune et l'estime de soi de chacun des membres.¹¹ Décider ensemble c'est aussi, pour les parents, associer leur grand enfant ou adolescent aux décisions qui le concernent et continuer de le former à l'autonomie, de la même manière que dans les autres domaines de la vie.¹² Mais des parents démunis, qui ont le sentiment de ne pas avoir le choix, décideront seuls non par autoritarisme mais par sentiment d'impuissance et par volonté, néanmoins, d'assumer la responsabilité de la « décision » sans en imputer le poids à leur enfant. Pour cette raison, bien soigner implique aussi parfois de ne pas recruter, c'est-à-dire de ménager aux familles une alternative réelle à la participation, à travers un traitement approprié des symptômes douloureux et d'inconfort, toujours nécessaire, voire de traitements anticancéreux dont l'action transitoire sur la maladie peut être bénéfique. Dans ces conditions, l'investigateur peut ménager aux familles « la liberté et la force de dire non »¹³ car le choix – y compris de participer – peut alors refléter des valeurs auxquelles patients et parents adhèrent, et non une sorte de saut dans l'inconnu. Il faut pour cela sortir du dilemme de « la maison en feu » où tous les risques seraient permis, sans autre échappatoire : donner aux enfants et aux adolescents des molécules expérimentales hors rationnel scientifique ou hors essai peut nuire très gravement à leur qualité de vie et à une prise en charge appropriée de la maladie, alors même qu'ils ne peuvent pas – ne serait-ce que légalement – décider pour eux-mêmes. Dès lors qu'un rationnel scientifique existe, l'accès à la

« EN TOUTE HYPOTHÈSE, IL NE PEUT ÊTRE PASSÉ OUTRE À LEUR REFUS [des mineurs] OU À LA RÉVOCATION DE LEUR ACCEPTATION ».

J.-C. Dupont et P. Blanc déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

F. Doz déclare être investigateur d'essais cliniques pour Novartis, Boehringer Ingelheim, Bayer, Roche, Genzyme/Sanofi, GSK et Celgene ; avoir fait un rapport d'expertise pour Novartis, des activités de conseil pour Celgene, Novartis et Loxo Oncology, une conférence pour Sandoz, et des actions de formation pour Boehringer Ingelheim ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis.

molécule doit se faire le plus souvent possible dans le cadre d'un essai pour des raisons de sécurité pour les enfants participant et pour tous les enfants qui pourront bénéficier d'un nouveau traitement validé. En l'absence d'essai ouvert, mais dans une situation clinique à rationnel fort de l'utilisation d'un tel traitement, les conditions d'administration et de surveillance doivent être également menées rigoureusement et de manière encadrée.

Ne pas priver les enfants des médicaments accessibles aux adultes

D'autres enjeux, non éthiques, doivent être mentionnés dans le cadre du développement de nouveaux médicaments en cancérologie pédiatrique. Un premier enjeu tient à la petite taille des populations de patients et, avec elle, au risque de priver les mineurs des médicaments accessibles aux adultes par manque d'attractivité pour les industriels. Ce problème de taille des populations n'est plus seulement dû à la rareté des cancers de l'enfant et de l'adolescent mais aussi et surtout aux nouvelles orientations de recherche vers l'identification de sous-groupes moléculaires de plus en plus précis, donc réduits. Le manque endémique de développement pédiatrique, identifié dès les années 1960,¹⁴ a d'abord conduit à une généralisation des prescriptions hors indications qui, même si elle est conduite sur des bases scientifiques, demeure questionnable.¹⁵ Il a aussi conduit l'Union européenne, en 2007 (soit 9 ans après les États-Unis), à rendre obligatoire et économiquement attractif d'accompagner le développement de tout nouveau médicament pour les patients adultes d'un « plan d'investigation pédiatrique » (PIP). La Société européenne d'oncologie pédiatrique (SIOP-E) identifie cependant une lacune grave du règlement européen : l'obligation de développer un nouveau médicament pour les mineurs repose sur l'indication (des PIP ont ainsi été approuvés pour des maladies extrêmement rares chez l'enfant telles que leucémie myéloïde chronique, mélanome métastatique, tumeurs stromales gastro-intestinales ou cancer de la thyroïde), alors qu'elle devrait reposer sur le mécanisme d'action (qui peut être commun à des cancers adultes et pédiatriques différents).¹⁶ Des nouveaux médicaments prometteurs pour les enfants et les adolescents ont ainsi eu des exemptions de développement pédiatrique injustifiées d'un point de vue scientifique.¹⁷ Les *Pediatric Study Plans* de la *Food and Drug Administration* américaine semblent plus favorables à cet égard : un plan de développement pédiatrique est exclu seulement si la preuve est apportée que le nouveau médicament serait inefficace ou dangereux chez les mineurs (« *there is evidence strongly suggesting that the drug or biological product would be ineffective or unsafe in that age group* »).¹⁸ On peut ainsi citer les inhibiteurs de ALK qui ont été développés avec succès dans le cancer du poumon en cas de translocation EML4-ALK au niveau tumoral. Il se trouve que

l'activation de cet oncogène est également observée dans certaines tumeurs de l'enfant (lymphome anaplasique à grandes cellules, certains neuroblastomes) : le premier inhibiteur d'ALK a été exempté de PIP en Europe alors qu'il a pu faire l'objet d'un développement précoce chez l'enfant aux États-Unis, permettant d'observer d'emblée des réponses dans ces deux pathologies. Par ailleurs, les PIP ne peuvent à eux seuls couvrir tous les besoins de financement du développement de nouveaux médicaments en cancérologie pédiatrique.

Le financement de la recherche connaît à l'heure actuelle des bouleversements majeurs liés aux évolutions scientifiques mentionnées. Le schéma traditionnel est celui de larges populations de patients et de grands laboratoires répartissant le risque sur un important portefeuille de molécules ; dans ce schéma, les critères d'inclusion sont « génériques » (âge, pathologie, stade de gravité, etc.). L'avènement de la « médecine de précision » bouleverse cet équilibre en visant le développement de molécules dédiées à des sous-groupes de patients déterminés selon leur profil génétique ou le profil biologique de la tumeur. Cela signifie d'abord qu'il ne faut pas seulement financer la participation de la personne soignée mais, en amont, payer aussi les analyses pour déterminer si elle est éligible ; le coût de ces analyses baisse, mais la recherche en cancérologie pédiatrique doit en tenir compte car elle repose essentiellement sur des fonds publics. Ensuite, se pose une série de questions autour des modalités de financement d'une recherche de pointe sur des populations réduites. Le risque financier est-il supportable, *a fortiori* pour des acteurs plus petits comme les

entreprises de biotechnologies ou des *start-up* ? En pratique, lorsque les grands laboratoires se désengagent et que les financements publics font défaut, il faut diversifier les sources de financement et recourir, par exemple, à la générosité publique (fondations, associations, etc.). Le cas échéant, si le nouveau médicament tient ses promesses, comment convient-il alors de répartir les bénéfices éventuels ? Cette question du partage équitable des fruits de la recherche (*benefit sharing*) dépasse la seule dimension pécuniaire ; elle a été introduite lorsque des recherches étaient menées dans des communautés ou des pays défavorisés afin de leur garantir l'accès aux nouveaux médicaments ainsi développés. En cancérologie pédiatrique, l'enjeu immédiat se pose plutôt en termes de réinvestissement continu dans de nouveaux développements pédiatriques.

RECUEILLIR DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE LONG TERME

Une chose est certaine en tout cas : il faut accompagner le développement de nouveaux médicaments en cancérologie pédiatrique d'un recueil systématique de données épidémiologiques sur leurs effets à long terme. Il ne suffit pas de mesurer leur efficacité en termes de réponse, puis de survie ; leur efficacité doit être mesurée aussi en termes de réduction des comorbidités et séquelles associées. Car, même si nous savons que cela ne peut pas toujours être le cas, les patients soignés pour un cancer durant l'enfance ont vocation à rejoindre, de plus en plus nombreux, la population générale des adultes en bonne santé. ☞

Remerciements

J.-C. Dupont a été soutenu par le programme européen FP7 (FP7-HEALTH-F2-2011 Grant n° 261474) pour la réalisation d'un post-doctorat de 2011 à 2015, dans le cadre du réseau d'excellence ENCCA (*European Network for Cancer in Children and Adolescents*) <http://www.encca.eu/>

RÉFÉRENCES

- Doz F, Lacour B, Clavel J, et al. Cancérologie de l'enfant. *Rev Prat* 2014;64:1263-91.
- Doz F, Marvanne P, Fagot-Largeault A. The person in personalised medicine. *Eur J Cancer* 2013;49:1159-60.
- Kodish E. Pediatric ethics and early-phase childhood cancer research: conflicted goals and the prospect of benefit. *Account Res* 2003;10:17-25.
- Kumar A, Soares H, Wells R, et al. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ* 2005;331:1295.
- Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012;308:1676-84.
- Dramatic trial results are often too good to be true. *BMJ* 2012;345:e7107.
- Crites J, Kodish E. Unrealistic optimism and the ethics of phase I cancer research. *J Med Ethics* 2013;39:403-6.
- Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1324-34.
- Simon CM, Siminoff LA, Kodish ED, Burant C. Comparison of the informed consent process for randomized clinical trials in pediatric and adult oncology. *J Clin Oncol* 2004;22:2708-17.
- Diekema DS, Mercurio MR, Adam MB. Clinical ethics in pediatrics: a case-based textbook. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
- Davous D, Chappuy H, Doz F. Information et consentement en cancérologie dans les essais de phase I. In: Parizeau MH, Delfosse ML, Amann JP, eds. *La recherche clinique avec les enfants: à la croisée de l'éthique et du droit*: Belgique, France, Québec. Québec: Presses de l'université Laval, 2009.
- Wendler D. The ethics of pediatric research. Oxford: Oxford University Press, USA, 2010.
- Goldberg A, Frader J. Holding on and letting go: ethical issues regarding the care of children with cancer. *Cancer Treat Res* 2008;140:173-94.
- Shirkey HC. Therapeutic orphans-everybody's business. *Ann Pharmacother* 2006;40:1174.
- Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2007;18:1923-5.
- Vassal G, Geoerger B, Morland B. Is the european pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res* 2013;19:1315-25.
- Vassal G, Blanc P, Copland C, Pearson A. Will the revised class waiver list make it? *Lancet Oncol* 2015;16:e425-e6.
- Field MJ, Boat TF (Editors); Committee on Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) and the Pediatric Research Equity Act (PREA); Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. *Safe and effective medicines for children: pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act*. Washington (DC) : National Academies Press, 2012.