

## **Giens 2002 – Table Ronde n°4**

### **Hémato-cancérologie pédiatrique**

#### **PARTICIPANTS :**

A Baruchel, A Benkritly, A Benzohra, C Caulin (coordonateur), P Chastagner, R Defrance, F Doz, S Durrleman , JC Gentet, N Hoog-Labouret, C Lassale, A Mathieu-Boué, V Méresse , D Mery-Mignard (modérateur), N Milpied, L Normand, C Puozzo, R Serreau, P Trunet, G Vassal (modérateur), P Vella, C Vergely

#### **OBJECTIF**

Proposer des recommandations pour le développement de nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant (thérapie cellulaire exclue).

N'ont pas été abordés :

- les études nécessaires pour les agents actuellement utilisés en oncologie pédiatrique, car ce travail est en cours (Comité d'Orientation Pédiatrique de l'AFSSAPS)
- les études de stratégies thérapeutiques et essais non interventionnels

#### **ÉTAT DES LIEUX**

- **Les cancers sont rares** chez l'enfant et l'adolescent. Ils représentent 1% des cancers, soit 1800 cas par an en France avant 15 ans et 12 000 cas en Europe. Il s'agit de 40% leucémies et lymphomes, et 60% tumeurs solides. Au total plus de 60 maladies différentes.
- On peut distinguer les **pathologies spécifiques de l'enfant** comme les neuroblastomes et néphroblastomes, et les **pathologies communes** chez l'enfant et chez l'adulte comme certaines leucémies, certaines tumeurs cérébrales et les sarcomes osseux. De même il existe (ou existera) des cibles thérapeutiques spécifiques des tumeurs pédiatriques comme N-myc ou la translocation EWS-flt et des cibles communes aux cancers de l'enfant et aux cancers fréquents de l'adulte.
- **Ces maladies sont dans l'ensemble très chimiosensibles.** Le taux global de guérison est de l'ordre de 70%. On estime qu'en 2010, 250 000 adultes européens âgés de 19-50 ans seront guéris d'un cancer de l'enfant. Cependant, les cancers restent la première cause de décès par maladie chez l'enfant après l'âge de 1 an.
- **Les objectifs** sont :
  - augmenter les taux de guérison des pathologies de mauvais pronostic
  - améliorer la qualité de vie pendant le traitement et la qualité de la guérison (séquelles)
- **La recherche clinique est structurée** en réseau tant au niveau national, européen qu'international. Une des spécificités de l'Onco-Hématologie Pédiatrique réside dans le taux très élevé de patients inclus dans des recherches biomédicales : ils sont 70 % contre moins de 10 % de patients adultes inclus dans la recherche clinique.

Cette recherche est constituée d'essais classiques de phase I à III, mais aussi d'essais dits « non interventionnels », selon la définition de la directive européenne 2001/20/EC. Il s'agit là, par exemple, d'enquête de cohortes évaluant les séquelles à long terme des traitements, ou bien « d'enquêtes de pratique ».

Parmi les 1500 essais répertoriés à l'AFSSAPS par an, il y en a 200 en onco-hématologie adulte, 110 en pédiatrie et 12 en onco-hématologie pédiatrique. Au cours de la période 1998 – 2002, 80% des essais, y compris les essais pédiatriques, avaient un promoteur industriel. Le ratio promotion industrielle/ promotion académique est différent en cancérologie : la promotion est industrielle dans 55% des cas chez l'adulte et dans seulement 16% des cas chez l'enfant. Ceci met en évidence l'investissement minimum des Industriels dans la recherche thérapeutique sur les pathologies malignes de l'enfant.
- **La recherche thérapeutique précoce s'est structurée.**

Un groupe au sein de la SFOP développe des études nouveaux médicaments depuis 1995, en collaboration avec la Grande-Bretagne. En 7 ans, 9 médicaments ont été explorés au cours de 8 essais

de phase I et 6 essais de phase II. Dans seulement trois cas, le médicament n'avait pas d'AMM au moment du début de l'étude pédiatrique. On constate que l'accès aux nouvelles molécules est difficile, très limité, et qu'il existe un long délai avant l'initiation des études chez l'enfant.

- **Pourquoi si peu d'études pédiatriques conduites par les industriels ?**

Si les Industriels investissent peu dans cette recherche, ce n'est pas seulement parce que le marché de l'onco-hématologie pédiatrique est peu attractif du fait de sa taille et donc du faible retour sur investissement (RSI) attendu. Il n'est pas rare, en effet, de démarrer un développement par une indication « Niche », mais dont le potentiel dans les stades plus précoces est important. Cette stratégie de « Niche » est aujourd'hui plus le fait de petites compagnies ou de « Start up » que de Bio-Pharma.

Il faut aussi souligner un a priori de « *prise de risque importante* », que ce soit en terme de durée de développement du fait du recrutement lent, du profil de tolérance potentiellement plus difficile, pouvant pénaliser l'image du produit même dans les indications chez l'adulte.

Enfin, les méthodologies de développement et les stratégies d'évaluation de nouveaux médicaments chez l'enfant demandent une expertise particulière souvent absente dans les firmes et non encore bien visible de la part des pédiatres onco-hématologues.

- **L'environnement réglementaire change en Europe.**

L'évolution de l'environnement réglementaire en Europe, à l'instar de ce qui est déjà en place, avec succès, aux U.S., devrait permettre une plus large et meilleure évaluation des options thérapeutiques potentielles chez l'enfant atteint de pathologie cancéreuse avec :

- la réglementation Médicaments Orphelins depuis 2000,
- l'addendum pédiatrique de la Note for Guidance pour les agents anticancéreux attendu pour 2003
- la réglementation Médicaments Pédiatriques, comprenant des mesures incitatives, attendue pour 2004

## **RECOMMANDATIONS**

Les enfants et les adolescents doivent bénéficier des nouveaux traitements qui seront mis en œuvre dans les 10 ans.

D'ores et déjà, de très nombreux nouveaux agents anticancéreux, aux mécanismes d'action innovants, sont en cours de développement chez l'adulte.

Pour atteindre cet objectif de santé publique, il est nécessaire de :

- augmenter le nombre d'agents anticancéreux évalués en garantissant la protection de l'enfant et de l'adolescent dans le respect de l'éthique
- réduire les délais d'accès à ces nouveaux agents et raccourcir la durée des essais

Deux situations ont été distinguées :

1. les **Médicaments Soins de support** (exemple : antalgiques, antiémétiques, facteurs de croissance). L'indication est identique chez l'adulte et l'enfant. S'il existe, pour ces médicaments, des spécificités de développement chez l'enfant (forme galénique, recherche de dose, tranches d'âge, critères d'évaluation), celles-ci ne sont pas spécifiques à l'onco-hématologie mais à la pédiatrie en général (confer autre Table Ronde de Giens).
2. Les **Médicaments Anticancéreux** qui constituent une spécificité dans le cadre des médicaments pédiatriques. La stratégie de développement d'une molécule sera différente selon qu'elle s'applique à une maladie, même rare, présente chez l'enfant et l'adulte (exemple – LMC) ou qu'une même molécule concerne des pathologies différentes chez l'adulte et l'enfant.

Au regard des avancées technologiques en cours d'évaluation, quatre types de molécules ont été identifiés :

- Les agents efficaces à la dose maximale tolérée, comme les agents cytotoxiques (exemple : Irinotecan)
- Les agents efficaces à une dose biologique optimale (exemple : Iressa)
- Les agents ciblés dont la présence de la cible conditionne l'activité thérapeutique (exemple : Glivec, Mabthera)

- Les agents ayant pour cible une anomalie moléculaire spécifique d'une tumeur pédiatrique (telle que la translocation EWS-FLI des tumeurs d'Ewing).

⇒ 90% des médicaments du futur évalués chez l'enfant appartiendront à l'une des trois premières classes.

⇒ Il est estimé qu'au mieux 10% des molécules développées dans les 10 ans chez l'enfant seront spécifiques d'une cible pédiatrique. Elles seront probablement plutôt issues de programmes académiques de Drug Discovery.

### Quand initier le développement pédiatrique?

- AVANT le premier dépôt de dossier pour autorisation de mise sur le marché
- Lorsque des données suffisantes de sécurité d'emploi et de tolérance ont été colligées chez l'adulte, c'est à dire après les essais de phase I, au mieux au cours des essais de phase II
- L'initiation du développement pédiatrique ne doit pas être conditionnée par une efficacité dans une pathologie de l'adulte

La table ronde recommande de conduire avant le début des études pédiatriques les études biologiques (recherche et validation des cibles) et/ou d'efficacité (pharmacologie préclinique) sur des modèles pertinents de tumeurs pédiatriques afin de :

- justifier du développement chez l'enfant sur des bases précliniques et aider au choix des molécules
- éventuellement, constituer les éléments d'une dérogation (dans le cadre de la Loi Médicaments Pédiatriques) sous réserve que les études conduites sont suffisantes en terme de qualité et de quantité d'information.

Toute molécule entrant en développement chez l'adulte pourrait bénéficier de cette évaluation biologique et pharmacologique préclinique pour permettre d'initier tôt un développement pédiatrique sur des bases rationnelles.

Les compléments d'études toxicologiques spécifiques, en particulier pour certaines molécules administrées au long cours, devront être discutés.

Dans cette stratégie, en cas de succès chez l'adulte, le dossier pourrait être déposé avec les données pédiatriques. En cas d'échec et d'abandon chez l'adulte, la molécule pourrait être enregistrée comme Médicament Orphelin s'il existe une activité dans une ou plusieurs tumeurs pédiatriques.

### Comment améliorer les développements pédiatriques ?

1. **Créer un Réseau Intégré coordonné de laboratoires** conduisant l'évaluation biologique et pharmacologique précliniques de nouveaux agents anticancéreux.

Ce réseau utilisera un panel de tumeurs pédiatriques et de modèles validés, ainsi que les technologies les plus avancées pour caractériser les cibles, les mécanismes d'action et l'activité thérapeutique, afin de définir des priorités en termes de choix de molécules et / ou d'indication.

⇒ La table ronde reconnaît les limites connues ou potentielles dans la prédictivité de ces études et de ces modèles. Une évaluation prospective de leur pertinence devra être réalisée.

2. **Etablir un plan de développement pédiatrique,**

- tôt au cours du développement chez l'adulte
- considérant la dimension pédiatrique depuis la recherche de dose jusqu'à son utilisation potentielle dans telle ou telle pathologie, en positionnant la molécule soit comme améliorant le pronostic de maladies graves, soit comme se substituant à des molécules toxiques pour des pathologies actuellement de bon pronostic mais avec des risques lourds de séquelles à long terme.

⇒ La table ronde souligne la nécessité d'une concertation entre l'Industrie, les Académiques et les autorités Réglementaires.

3. **Améliorer le recrutement pour réduire la durée des essais phase I – II.** Pour cela il est recommandé de :

- créer un Réseau Européen Recherche Clinique Précoce pour augmenter le nombre de centres investigateurs, en particulier dans les essais phase 2 qui ne sont pas « bridés » par la méthodologie, dans le respect des bonnes pratiques cliniques ICH,
- améliorer l'information sur les essais en cours (Exemples – Orphanet, Site de l'AFSSAPS) mais aussi l'information des parents et des enfants sur la recherche clinique (confer table ronde Giens 2002)
- utiliser mieux les données disponibles chez l'adulte, en particulier en terme de relations pharmacocinétique/pharmacodynamie pour optimiser les recherches de dose chez l'enfant
- développer des méthodologies adaptées pour réduire le nombre de sujets nécessaires

Le génotypage des patients dans les études précoces est important pour élucider les conditions optimales d'utilisation ultérieure de la molécule. Il n'a rien de spécifique à l'enfant, mais doit être systématiquement considéré.

L'objectif est de rendre disponibles des données pédiatriques au moment du premier dépôt d'AMM, sachant que les mesures incitatives seront appliquées que la molécule soit efficace ou non chez l'enfant.

Les **conditions d'un enregistrement** dans une pathologie spécifique de l'enfant n'ont pas été discutées dans le détail au cours de la table ronde. Elles devront considérer les particularités suivantes :

- l'existence de données non exhaustives au moment du dépôt de dossier
- l'impossibilité pratique et éthique de conduire chez l'enfant une étude randomisée de phase III comparant une molécule seule contre le meilleur traitement
- la possibilité de compléments d'études post-AMM
- la question de l'évaluation de la tolérance à long terme (confer table ronde Giens 2001).

☞ La table ronde souligne que seule une concertation et un travail en partenariat entre Académiques, Associations de Parents, Industriels et Autorités Réglementaires permettra d'atteindre ces objectifs.

## POINTS pour ACTION

- Affiner l'analyse des essais enregistrés à l'AFSSAPS en distinguant médicaments de soins de support et agents anticancéreux (POUR ACTION : Ph Vella)
- Dresser la liste des agents anticancéreux et médicaments de soins de support enregistrés en procédure centralisée depuis 1995, et identifier ceux qui avaient des données pédiatriques au moment du dépôt d'AMM, voir après celui-ci, au cours d'une variation (POUR ACTION : A Mathieu-Boué)
- Analyser la liste des Désignations Orphelines EMEA dont 20% sont en oncologie et comprendre pourquoi il y a si peu d'indications en oncologie pédiatrique (POUR ACTION : Gilles Vassal)
- Etablir les besoins thérapeutiques par pathologie et proposer une liste de priorités permettant de mieux décrire pour les industriels les problématiques actuelles des cancers de l'enfant (POUR ACTION : les onco-hématologues pédiatres dans la nouvelle société des cancers de l'enfant)
- Informer les parents et les faire participer (POUR ACTION : les onco-hématologues pédiatres avec les associations de parents)
- Diffuser les résultats de la table ronde et mobiliser les firmes pharmaceutiques (POUR ACTION : les industriels)