

Le cancer reste la première cause de décès par maladie chez les enfants et les adolescents en Europe. Pourtant, la recherche en oncologie pédiatrique est loin derrière celle consacrée à l'adulte. Quelques modifications fondamentales du droit européen pourraient toutefois changer la donne et permettre d'exploiter les immenses progrès réalisés dans le domaine de la biologie, au profit des enfants. Nous demandons donc qu'un ensemble spécifique de réformes soient appliquées sans délai au règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

Adapter le règlement européen aux enfants atteints d'un cancer

Une déclaration au nom des parents, des survivants et des personnes qui les soutiennent

Les 50 dernières années ont connu de grandes avancées dans le traitement du cancer chez les jeunes. A présent dans les pays développés, environ 80 % des enfants survivent d'un cancer. Nombre d'entre eux souffrent cependant des effets à long terme des médicaments et le taux de survie pour un grand groupe de cancers pédiatriques reste encore inférieur à 25 %. Depuis plusieurs décennies, pratiquement aucun progrès n'a été réalisé dans le traitement des cancers à haut risque comme le neuroblastome, les sarcomes métastatiques et le gliome infiltrant du tronc cérébral. Au total, 6000 enfants et jeunes de moins de 24 ans meurent d'un cancer chaque année en Europe (Vassal, 2014).

Les chercheurs admettent que ce problème est certes médical, mais aussi économique (ITCC, 2012). Les entreprises pharmaceutiques considèrent la population adulte comme leur clientèle principale. Les cancers pédiatriques ont été négligés, car ils constituent un ensemble de maladies rares, pour la plupart, et pratiquement aucune d'entre elles ne constitue un marché lucratif. (Saint-Raymond et al, 2012)

Un grand pas a été fait lors de l'établissement en 2007 du règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Ce règlement européen encourage la recherche pour l'ensemble des maladies pédiatriques. Il n'est toutefois pas axé spécifiquement sur le cancer et n'a pas tenu ses promesses en ce qui concerne la fourniture de médicaments sûrs et efficaces. La présente déclaration identifie les lacunes de la réglementation et propose des solutions.

Abolir les dérogations

Conformément à l'exigence principale du règlement, l'industrie doit évaluer l'utilisation thérapeutique potentielle chez l'enfant de chaque nouveau produit développé pour l'adulte. Durant le premier stade de la conception d'un médicament pour adultes, un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit être soumis à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Toutefois, si le médicament en cours de développement est destiné au traitement d'une maladie apparaissant uniquement chez l'adulte (le cancer de l'ovaire, par ex.), l'entreprise pharmaceutique peut demander à ce que le plan soit écarté, ou obtenir une *dérogation*.

Les cancers pédiatriques sont généralement différents de ceux qui touchent l'adulte, mais les progrès de la biologie moléculaire ont montré qu'il existe d'importants liens entre les mécanismes biologiques sous-jacents. En effet, ces 40 dernières années, 90 % des médicaments ayant mené à un succès thérapeutique chez les jeunes ont été utilisés pour traiter différents types de tumeurs chez l'adulte (Vassal et al, 2013).

Le cas du crizotinib est intéressant. Ce médicament est à présent autorisé en Europe dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). La recherche sur ce médicament n'a débuté qu'en 2007, mais une dérogation a été obtenue en 2010 au motif que « le CBNPC ne touche pas les enfants », et ce malgré le fait que son efficacité à un niveau moléculaire a été confirmée pour plusieurs cancers pédiatriques, dont le lymphome, lors d'essais menés aux États-Unis (ITCC, 2014).

Durant les cinq premières années suivant l'entrée en vigueur du règlement, 26 médicaments destinés à l'adulte et potentiellement utiles dans le traitement de cancers pédiatriques ont été développés, mais le PIP

de plus de la moitié d'entre eux a fait l'objet d'une dérogation (ITCC, 2012). En réponse, l'Institute of Cancer research a rédigé la déclaration suivante :

Nous incitons fortement à remplacer le système de dérogations par classe par un système qui considère les *mécanismes d'action* d'un médicament. Nous pensons que cela augmenterait considérablement le nombre d'essais menés chez l'enfant afin d'évaluer des médicaments clefs dans le traitement des cancers pédiatriques.
(ICR, 2014)

Rendre les plans d'investigation pédiatrique plus « intelligents »

Révoquer les dérogations lorsque le *mécanisme d'action* d'un médicament s'applique au traitement de cancers chez les jeunes créerait une nouvelle vague de recherches grâce à laquelle les enfants pourraient accéder à certains avantages thérapeutiques jusque-là réservés aux adultes. Les chercheurs pensent cependant qu'un tel processus doit être méthodique. Par exemple, des entreprises concurrentes développent souvent des médicaments comparables. Si des PIP étaient élaborés de manière aléatoire pour chacun d'entre eux, il se peut qu'un trop grand nombre de chercheurs finisse par cibler un trop petit nombre de patients (Adamson, 2013).

Une plateforme¹ constituée des principaux acteurs en Europe a toutefois émis plusieurs propositions quant à la structure du processus qui pourraient être intégrées au règlement. Par exemple, une base de données centrale européenne de cibles moléculaires chez l'enfant, à laquelle de nouveaux agents peuvent être ajoutés une fois disponibles, est en cours de création. Tous les acteurs seraient impliqués dans l'établissement d'un ordre de priorité des médicaments. Plusieurs médicaments expérimentaux pourraient être comparés lors des essais cliniques. Idéalement, plusieurs entreprises y participeraient. L'Agence européenne des médicaments pourrait faciliter une telle coopération.

Comme la plupart des communautés de recherche, la plateforme reconnaît que les exigences actuelles rendent les plans d'investigation pédiatrique trop rigides et que, dans certains cas, leur complexité va jusqu'à freiner la recherche. L'EMA doit approuver un plan détaillé des trois phases d'un essai clinique, avant même que des évaluations pédiatriques préliminaires du médicament ne soient menées (Adamson, 2013). Le CDDF préconise une approche par « cycle de vie » selon laquelle les recherches initiales seraient faites avant la soumission, et le plan révisé périodiquement, selon les nouvelles connaissances acquises sur le traitement.

N'abandonnez pas des médicaments prometteurs

Des faiblesses autres que le problème des dérogations doivent également être mises en avant dans le paquet de réformes. Par exemple, même si un PIP est approuvé, il peut être écarté si l'essai clinique chez l'adulte se solde par un échec. Des recherches sur les inhibiteurs de l'IGF-1R dans le cancer des os chez les jeunes ont par exemple été abandonnées, car l'essai correspondant chez l'adulte ne s'est pas avéré concluant, et ce malgré le fait qu'un « bénéfice significatif » a été observé chez 10 % des enfants participant à des essais sur ces nouveaux agents.

Assouplissez les restrictions quant à l'âge d'inclusion dans les essais cliniques

La distinction légale entre un enfant et un adulte pose également problème. Un PIP peut être approuvé lorsqu'un cancer se manifeste chez l'adulte et chez l'enfant mais, comme pour le mélanome, le nombre de jeunes patients est trop faible pour qu'un PIP distinct soit établi. Dans ce cas, la solution serait d'assouplir les restrictions quant à l'âge d'inclusion dans les essais chez l'adulte, en se basant sur des facteurs tels que les aspects biologiques et l'innocuité plutôt que sur des notions arbitraires de maturité.

Renforcez les incitations et les sanctions

Des réformes de ce type pourraient donner l'élan dont la recherche européenne sur les cancers pédiatriques a besoin et stimuler l'innovation en Amérique et sur d'autres continents. Mais si l'industrie y participe, il faut lui donner des raisons de le faire.

¹ **La plateforme pédiatrique** des partenaires multiples CDDF ITCC ENCCA SIOPE

À l'heure actuelle, les entreprises qui achèvent un PIP se voient récompensées d'un accès exclusif au marché correspondant durant six mois. Cela n'a toutefois pas été d'un grand intérêt commercial jusqu'à présent, du moins dans le domaine des médicaments anticancéreux. En outre, les petites entreprises et les biotechnologies ont souvent des budgets restreints. Elles ne pourraient sans doute pas investir dans la recherche pédiatrique sans soutien financier à long terme.

Si l'on manque de moyens pour inciter les entreprises à faire bouger les choses, peu de sanctions leur sont imposées. Les chercheurs ont signalé que les PIP sont souvent soumis bien après le délai octroyé, sans que cela n'engendre de pénalités (ITCC, 2012).

La médecine pédiatrique en Europe doit bénéficier d'un cadre juridique adéquat, la vie d'enfants en dépend. Voici ce que nous proposons :

- l'abolition des dérogations si le mécanisme d'action d'un médicament destiné à l'adulte s'applique à une maladie pédiatrique ;
- un soutien à l'établissement d'une base de données européenne des cibles moléculaires pour les cancers pédiatriques ;
- l'établissement par les différents acteurs d'un ordre de priorité des médicaments ;
- l'établissement de procédures afin que l'EMA encourage la collaboration entre les compagnies pharmaceutiques ;
- une approche de « cycle de vie », selon laquelle des évaluations préliminaires sont menées avant que les PIP ne soient soumis. Ils peuvent être révisés en fonction de l'évolution des données ;
- le maintien des PIP prometteurs, même si l'essai correspondant chez l'adulte a été abandonné ;
- Une incitation au développement volontaire de médicaments spécifiques à la pédiatrie
- l'assouplissement des restrictions quant à l'âge d'inclusion dans des essais cliniques chez l'adulte, en fonction des aspects biologiques et de l'innocuité.

Toutes ces propositions doivent être soutenues par de fortes incitations et de sévères sanctions.

Afin d'y parvenir, le règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique doit être MODIFIÉ.

ABOLISSONS LES DÉROGATIONS – LUTTONS CONTRE LES CANCERS PÉDIATRIQUES

Explication des termes utilisés

| | |
|-------|--|
| CDDF | Cancer Drugs Development Forum (forum axé sur le développement de médicaments anticancéreux) |
| ITCC | European Consortium for Innovative Therapies for Children with cancer (consortium européen consacré aux traitements innovants destinés aux enfants atteints de cancer) |
| SIOPE | European Society of Paediatric Oncology (société européenne d'oncologie pédiatrique) |
| ENCCA | European Network for Cancer research in Children and Adolescents (réseau européen dédié à la recherche sur le cancer chez l'enfant et l'adolescent) |

| | |
|---------------------|---|
| EMA | Agence européenne des médicaments |
| Mécanisme d'action | Processus biologique grâce auquel le médicament diminue les symptômes |
| Cibles moléculaires | Molécules à l'origine du développement d'un cancer ciblées par des médicaments |
| pédiatrie | Branche de la médecine consacrée à l'enfant et aux maladies dont il est atteint. |
| PIP | Plan d'investigation pédiatrique |
| PMR | Règlement relatif aux médicaments à usage pédiatrique |
| Tumeur | Masse de cellules qui croissent anormalement sur ou dans une partie du corps, ce qui entraîne généralement des problèmes médicaux |
| Dérogation | Situation dans laquelle l'on accorde à un individu le droit de déroger à un règlement ou à une procédure |

Références

Adamson, P. (2013) Unintended Consequences of Regulatory Initiatives in Childhood Cancer Drug Development. *JMA Pediatrics* 167(10):886-887. Consulté le 29.07.2015 sur : <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1725450&resultClick=3>

Institute of Cancer Research. (2014). Concept Paper submitted for Public Consultation on Commission Guidelines on the format and content of applications for paediatric investigation plans. Consulté le 18.07.15 sur : <http://www.icr.ac.uk/docs/default-source/default-document-library/icr-response-to-commission-on-pip-concept-paper.pdf?status=Temp&sfvrsn=0.21585625648269147>

ITCC. (2012). General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. Consulté le 18.07.15 sur : http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_pc_paediatrics/31-itcc.pdf

Saint-Raymond, A. and Herold, R., (2012). Medicines for paediatric oncology: can we overcome the failure to deliver? *Expert Reviews. Clinical Pharmacology*. 5(5), 493-495. Consulté le 18.07.15 sur : http://www.researchgate.net/publication/232809972_Medicines_for_pediatric_oncology_Can_we_overcome_the_failure_to_deliver

Vassal, G. et al., (2013). Need for change in implementation of paediatric regulation. *Lancet Oncology*. 14, (12): 1156-1157. Consulté le 18.07.15 sur : <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.york.ac.uk/science/article/pii/S1470204513704674>

Vassal, G. et al., (2014). Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *European Journal of Cancer*. Consulté le 18.07.15 sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.029>

Vassal, G. et al., (2016). Challenges for Children and Adolescents With Cancer in Europe: The SIOP-Europe Agenda *Pediatr Blood Cancer*. 61(9): 1551-7. Consulté le 18.07.15 sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706509>