

Les essais cliniques en cancérologie pédiatrique

Recommandations pour le développement des nouveaux agents anticancéreux

Gilles Vassal,¹ Dominique Méry-Mignard,² Charles Caulin³ et les participants à la table ronde
n° 4 de Giens XVIII^{†*}

1 Département de Pédiatrie et UPRES EA3535, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

2 Aventis Pharma, Paris, France

3 Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Résumé

Les cancers de l'enfant et de l'adolescent sont des maladies rares. Malgré les progrès thérapeutiques accomplis (plus de deux cas sur trois guéris), le cancer demeure la première cause de décès par maladie chez l'enfant de plus de 1 an. L'accès à des nouveaux médicaments plus efficaces et / ou mieux tolérés est donc une priorité de Santé Publique. Notre table ronde s'est ainsi fixé comme objectif de faire un état des lieux et de proposer des recommandations visant à faciliter un accès coordonné, rationnel et plus rapide aux nouvelles thérapies. La participation active de cancérologues pédiatres, de parents, d'industriels du médicament et des autorités réglementaires s'est avérée nécessaire et très constructive. Très peu de nouveaux agents anticancéreux ont été développés par les firmes pharmaceutiques chez l'enfant au cours des 10 dernières années. La table ronde a identifié une évolution actuelle du contexte qui semble favorable : mobilisation des parents et associations de parents ; initiatives européennes pour inciter les industriels à évaluer les médicaments chez l'enfant ; initiatives réglementaires pour guider les développements ; et existence de réseaux de recherche clinique structurés en cancérologie pédiatrique, y compris pour le développement thérapeutique précoce.

La table ronde fait les recommandations suivantes pour améliorer l'accès aux nouveaux traitements pour les enfants et adolescents souffrant d'une pathologie maligne :

1. Conduire l'évaluation préclinique pédiatrique de tout agent anticancéreux entrant en développement chez l'adulte (recherche et validation des cibles thérapeutiques ; évaluation pharmacologique sur modèles expérimentaux pertinents) afin d'aider au choix des molécules à étudier chez l'enfant.

2. Initier le développement clinique pédiatrique avant le premier dépôt de dossier pour autorisation de mise sur le marché chez l'adulte, lorsque des données suffisantes de sécurité d'emploi et de tolérance sont disponibles, à savoir après les essais de phase I chez l'adulte, et au mieux pendant les essais de phase II.

3. Optimiser l'évaluation clinique pédiatrique en définissant tôt des plans de développement et en réduisant au mieux la durée des études (élargissement des réseaux de recherche thérapeutique précoce pour assurer les recrutements ; nouvelles méthodologies d'évaluation ; meilleure extrapolation des données pharmacologiques disponibles de l'adulte vers l'enfant pour les recherches de dose).

4. Améliorer l'information et la participation des parents et des patients à la recherche clinique sur les nouvelles thérapies.

Le pré-requis au succès de cette démarche est apparu très vite, à tous les participants de la table ronde, comme étant une concertation et un travail en partenariat entre académiques, associations de parents, industriels du médicament et autorités réglementaires. C'est au prix de cette concertation mutipartenariale que les progrès

† Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

* Les articles, analyses et propositions issus des Rencontres de Pharmacologie Clinique de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle.

thérapeutiques et de nouveaux espoirs de guérison pourront voir le jour.

Mots clés : cancer, enfants, nouveaux médicaments

Texte reçu le 19 mai 2003 ; accepté le 28 mai 2003

1. Introduction

Malgré des progrès thérapeutiques importants réalisés au cours des 5 dernières décennies, le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant de plus de 1 an. La guérison ne peut être obtenue que dans un peu plus de deux cas sur trois, avec les traitements actuels.

L'objectif des 15 prochaines années est donc de « guérir plus et mieux ». Pour cela, de nouveaux médicaments doivent être évalués, et les approches thérapeutiques optimisées afin d'en diminuer les séquelles chez l'adulte guéri d'un cancer pédiatrique.^[1]

Or, si la recherche clinique et thérapeutique en cancérologie pédiatrique est bien structurée et les publications nombreuses et de qualité, la mise à disposition par l'industrie pharmaceutique de nouvelles molécules à des fins de développement pour enregistrement est encore rare. De ce fait, peu de nouveaux agents anticancéreux ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique des cancers de l'enfant et de l'adolescent, depuis le carboplatine.

L'objectif de cette table ronde a donc été de rapprocher académiques, industriels, parents et autorités réglementaires, autour de la problématique de la mise à disposition et de l'évaluation des nouvelles molécules anticancéreuses développées par l'industrie pharmaceutique : Quelles molécules ? Quand initier leur évaluation chez l'enfant ? Comment les développer ?

Cette démarche est d'ailleurs favorisée par l'évolution du contexte réglementaire. L'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a élaboré et diffusé un addendum relatif à l'oncologie pédiatrique pour la « Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man ».^[2] Ce texte décrit les recommandations pour le développement et donc l'enregistrement des agents anticancéreux. L'addendum pédiatrique sera définitivement adopté avant la fin 2003.

De plus, une réglementation européenne sur les médicaments pédiatriques est en cours de rédaction. A l'instar des initiatives réglementaires en vigueur aux Etats-Unis depuis 1997,^[3] cette loi a pour objectif de favoriser l'évaluation des médicaments chez l'enfant, en proposant, en particulier, des mesures incitatives pour les industriels qui les développent. Dans le domaine de la cancérologie, cette réglementation doit donc améliorer l'accès aux innovations thérapeutiques pour les enfants souffrant d'une maladie maligne de mauvais pronostic.

Evaluer les nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant est donc un enjeu majeur de santé publique, identifié comme tel par

l'Union Européenne. Atteindre cet objectif ne pourra se faire que si un partenariat associant cancérologues pédiatres, parents, industriels du médicament et autorités réglementaires peut être développé.

Nous avons donc tout d'abord établi un état des lieux de la recherche clinique en onco-hématologie pédiatrique. Puis, à partir de l'analyse de quatre types de molécules et de développement, nous avons élaboré des recommandations pour le développement de nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant (thérapie cellulaire exclue).

Les études qui restent nécessaires pour les médicaments de chimiothérapie couramment utilisés en oncologie pédiatrique^[4] n'ont pas été abordées. Elles font l'objet d'un travail réalisé par le Comité d'Orientation Pédiatrique de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

De même, les études de stratégies thérapeutiques et les essais non interventionnels (définition de la Directive Européenne 2001/20/EC)^[5] n'ont pas été discutés. Il s'agit cependant d'une partie importante de la recherche clinique conduite en cancérologie pédiatrique, qui nécessite à elle seule un travail d'analyse, de consensus et de recommandations.

2. Etat des lieux

2.1 La pathologie

Les cancers de l'enfant et de l'adolescent sont rares. Ils représentent 1 % des cancers, soit 1800 nouveaux cas par an en France et 12 000 nouveaux cas en Europe. Il y a plus de 60 pathologies différentes identifiées, mais dix d'entre elles comptent pour 90 % des cancers observés chez l'enfant et l'adolescent. Quarante pour cent sont des leucémies ou des lymphomes et 60 % des tumeurs solides (tableau I).

Si certaines de ces pathologies sont communes à l'enfant et à l'adulte de par leur entité anatomo-pathologique (leucémies, lymphomes, certaines tumeurs cérébrales, sarcomes, tumeurs germinales malignes),^[7] d'autres sont spécifiques à l'enfant (par exemple, neuroblastome, néphroblastome, hépatoblastome). Les tumeurs pédiatriques sont le plus souvent de nature indifférenciée ou peu différenciée, avec un potentiel prolifératif élevé, expliquant en partie une plus grande sensibilité à la chimiothérapie que celle observée dans les cancers de l'adulte. De même, il existe des anomalies génétiques spécifiques pour certaines tumeurs

Tableau I. Distribution des cancers avant l'âge de 15 ans (SEER [National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results]^[6])

Pathologie	% de tous les cancers
Leucémies	31,50
Tumeurs cérébrales	20,20
Lymphomes malins Hodgkiniens et non-Hodgkiniens	10,70
Neuroblastome et autres tumeurs du système nerveux sympathique	7,80
Sarcomes des tissus mous	7,00
Néphroblastome et autres tumeurs rénales	6,30
Sarcomes osseux	4,50
Tumeurs germinales malignes	3,50
Carcinomes	3,50
Rétinoblastome	3,10
Hépatoblastome	1,30
Autres	0,50

pédiatriques,^[8] comme l'amplification de l'oncogène N-myc dans les neuroblastomes ou la translocation EWS-FLI dans les tumeurs d'Ewing. Ces marqueurs génétiques sont autant de cibles thérapeutiques potentielles pour de nouveaux agents anticancéreux.

Ces maladies sont donc, dans l'ensemble, très chimio-sensibles. Le taux global de guérison est de l'ordre de 70 %, tous cancers confondus. Il existe des différences importantes depuis une médiane de survie de 9 mois pour les enfants ayant une tumeur du tronc cérébral^[9] à plus de 95 % de guérison dans le cas des néphroblastomes (tumeur du rein).^[10]

Il est important de noter que, si l'on peut parler de guérison de la maladie cancéreuse dans plus de deux cas sur trois, les traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) peuvent laisser des séquelles à vie. Ceci constitue un enjeu sociétal important. En effet, on estime qu'en 2010, 250 000 adultes européens âgés de 19–50 ans seront guéris d'un cancer survenu dans leur enfance. Il est donc essentiel d'améliorer la qualité de ces guérisons.

Cependant, les cancers restent la première cause de décès par maladie chez l'enfant après l'âge de 1 an. Chaque année, plus de 3000 enfants meurent d'un cancer en Europe. Parmi les tumeurs de mauvais pronostic, on compte les leucémies de haut risque, la plupart des tumeurs cérébrales et des formes métastatiques ou de haut risque des tumeurs pédiatriques les plus fréquentes (neuroblastome, sarcomes osseux et des tissus mous).

Ainsi, les objectifs de la cancérologie pédiatrique sont-ils clairement définis :

- augmenter encore les taux de guérison des pathologies de mauvais pronostic ;

- améliorer la qualité de vie pendant le traitement et la qualité de la guérison pour les pathologies de bon pronostic.

2.2 La recherche clinique

La recherche clinique en onco-hématologie pédiatrique s'est structurée au cours des 40 dernières années. Des réseaux sont en place au niveau national, européen et international. La Société Internationale d'Oncologie Pédiatrie (SIOP) a ainsi conduit plusieurs essais thérapeutiques dans les tumeurs mésoenchymateuses malignes^[11] et les néphroblastomes.^[10] Un essai de phase III dans les lymphomes de Burkitt, conduit en France, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis vient d'être clos. En France, il existait trois groupes ou sociétés s'occupant des tumeurs solides (SFOP ou Société Française d'Oncologie Pédiatrique) et de leucémies (Groupe FRALLE [French Acute Lymphoblastic Leukemia] et Groupe EORTC [European Organization for Research and Treatment of Cancer]). En décembre 2002, ils ont fusionné en une société unique la « Société Française des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent » (SFCE) pour unir leurs efforts et mieux aborder les enjeux de la prise en charge de l'enfant malade, de la recherche clinique et de l'éthique.

La nécessité d'un travail en réseau s'explique par la faible incidence des pathologies qui nécessite une synergie des centres investigateurs afin de répondre au mieux à la situation particulière de chaque enfant et de conduire dans les meilleures conditions possibles l'évaluation prospective de nouveaux traitements. Par ailleurs, ceci a pour conséquence un taux très élevé de participation à des recherches biomédicales : 70 % des jeunes patients sont inclus dans un programme de recherche clinique, alors que moins de 10 % des patients adultes le sont. Cette recherche clinique en cancérologie pédiatrique porte principalement sur l'évaluation de stratégies thérapeutiques plutôt que sur le développement de nouveaux médicaments. Les études non interventionnelles (définition de la Directive Européenne 2001/20/EC^[5]) sont les plus fréquentes. Les essais randomisés de phase III sont relativement peu nombreux, du fait de la rareté des différentes pathologies (nécessité d'essais très multicentriques sur des durées longues, souvent supérieures à 5 ans) et de l'existence de stratégies thérapeutiques efficaces éprouvées et acceptables en termes de séquelles. Quant aux études de phase I et II portant sur les nouveaux médicaments ou de nouvelles associations, elles correspondent à une proportion faible de patients, puisqu'elles ne s'adressent qu'aux situations d'échec thérapeutique. Enfin, des « enquêtes de pratique » ou « enquêtes de cohortes » évaluant les séquelles à long terme des traitements, sont régulièrement mises en place.

Un état des lieux de l'activité de recherche clinique déclarée à l'Afssaps sur la période 1998–2002 a été présenté par Mr Philippe Vella (tableau II). En moyenne chaque année, 12 essais sont déclarés à l'Afssaps en onco-hématologie pédiatrique tandis que 110 concernent l'enfant, quelle que soit la pathologie.

Au cours de cette période, 80 % des essais, y compris ceux en pédiatrie, ont eu une promotion industrielle. En revanche, la situation est très différente pour l'oncologie puisque 55 % des essais chez l'adulte sont promus par l'industrie et seulement 16 % des essais chez l'enfant le sont (figure 1).

Ceci met en évidence un des points abordés plus loin qui est le faible investissement de l'industrie pharmaceutique dans la recherche en cancérologie pédiatrique et le faible nombre de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine. Ainsi, l'information pédiatrique disponible dans le résumé des caractéristiques du produit est limitée et pauvre pour beaucoup des agents de chimiothérapie utilisés au quotidien pour le traitement des cancers de l'enfant.^[4]

2.3 La recherche thérapeutique précoce

Au cours des dix dernières années, des efforts ont été consacrés, au sein des groupes de recherche en France et en Europe, pour développer de nouveaux agents anticancéreux pour les patients ayant une maladie en rechute ou réfractaire à tout traitement. Ainsi, depuis 1995, une activité de développement de nouveaux médicaments a été conduite par le Groupe de Pharmacologie de la SFOP, souvent en collaboration avec le « New Agents Group » de l'UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group), avec des partenaires industriels. En 7 ans, dix médicaments ont été évalués dans 17 essais de phase I, de phase II ou de pharmacocinétique. Ceci représente 559 inclusions dont 64 % en France et 36 % en Grande-Bretagne. Parmi ces dix médicaments, huit n'avaient jamais été utilisés chez l'enfant auparavant et quatre n'avaient pas d'AMM chez l'adulte au moment du début de l'étude en pédiatrie. La durée d'une étude de phase I ou II était de 9–44 mois (médiane, 28 mois), pour un nombre de patients par étude de 12–81 (médiane, 28). Parmi les molécules étudiées, l'irinotécan (Campto®)^[12,13] et le témozolomide (Temodal®)^[14] ont fait l'objet d'un développement assez complet comprenant études précliniques sur des modèles de xénogreffes de tumeurs pédiatriques, essais de phase I et de phase II, des

agents seuls ou en association. De plus, des échanges très réguliers ont lieu avec les Etats-Unis, ce qui a déjà donné lieu à l'établissement d'un consensus international pour la conduite des essais de phase I chez l'enfant.^[15]

2.4 L'industrie et la recherche clinique en cancérologie pédiatrique

Les développements pédiatriques des agents anticancéreux sont rares. Ainsi, le dossier de seulement 2 des 26 molécules ayant obtenu une AMM centralisée européenne depuis 1995 pour une indication dans un cancer ou une condition reliée au cancer, possédait des données pédiatriques. Il s'agit du témozolomide pour le traitement des tumeurs gliales malignes en rechute et le rasburicase (Fasturtec®) pour le traitement des hyperuricémies induites par lyse tumorale.^[16] Le faible nombre de médicaments développés par l'industrie pharmaceutique à visée d'enregistrement dans des indications de cancérologie pédiatrique peut être expliqué par deux faits essentiels.

Tout d'abord du fait de l'incidence des maladies cancéreuses chez l'adulte en France (270 000 nouveaux cas / an) comparée à celle chez l'enfant (1800 nouveaux cas / an) et du taux de guérison encore inférieur à 50 % chez l'adulte, les nouveaux médicaments sont tout d'abord évalués dans les pathologies les plus fréquentes de l'adulte qui ne sont pas communes à l'enfant : cancer du sein, du poumon, du colon et de la prostate. Le coût d'un développement clinique, de la préclinique à l'enregistrement est tel (500 millions de US dollars jusqu'à la première AMM) que le « retour sur investissement » est toujours bien entendu évalué, et que la balance est rarement ou exceptionnellement positive pour les indications en pédiatrie.

Le risque de recrutement long dans les essais, un « marché » jugé « petit », la complexité de l'introduction de nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique en pédiatrie, qui est multidisciplinaire, et déjà très intensif, se surajoutent aux considérations économiques.

Ceci devrait évoluer dans les décennies à venir avec le développement des approches moléculaires ciblées et de la génomique, sélectionnant des groupes de patients pouvant réellement bénéficier d'un traitement donné. Cette approche de « niche » devrait donc se développer et en quelque sorte équilibrer les investissements.

Il faut également souligner que la « prise de risque » est importante pour les industriels. En effet, comme mentionné plus haut, environ 60 entités pathologiques chez l'enfant (dont une dizaine de tumeurs « fréquentes » représentent plus de 90 % des cas) sont identifiées avec une incidence faible. Le « screening » clinique des pathologies potentiellement sensibles est donc

Tableau II. Nombre d'essais déclarés à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) de 1998–2002

Tous types d'essais	≈ 1500 / an
Onco-hématologie adulte	≈ 200 / an
Pédiatrie	≈ 110 / an
Onco-hématologie pédiatrique	≈ 12 / an

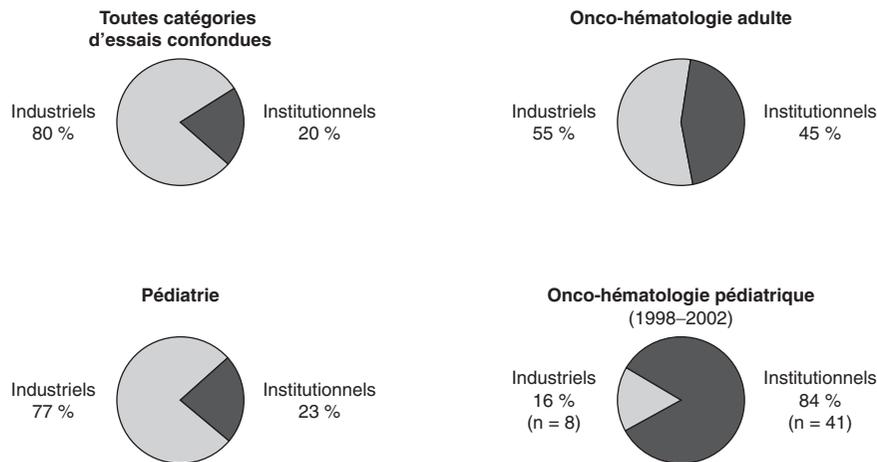


Fig. 1. Origine de la promotion des essais déclarés à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) entre 1998 et 2002.

nécessairement complexe et long. Enfin un *a priori* sur les risques toxiques aigus ou à long terme chez l'enfant peut être considéré comme pénalisant pour l'image du produit.

Le deuxième facteur est d'ordre méthodologique. En effet, les méthodes classiques de développement utilisées dans les indications fréquentes de l'adulte ne s'adaptent pas facilement à des pathologies de faible incidence et pour lesquelles le bénéfice / risque est évalué avec encore plus d'exigences. Même les méthodologies plus modernes (par exemple, « Continual Reassessment Method »)^[17] ne sont pas réellement entrées dans les pratiques courantes. L'évaluation pharmacologique des médicaments par tranche d'âge peut aussi être un frein à ces évaluations, complexifiant le protocole et l'interprétation des résultats.

2.5 L'environnement réglementaire en Europe

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

La réglementation sur les « médicaments orphelins » pour le traitement des maladies rares est en vigueur en Europe depuis 2000. D'août 2000 à octobre 2002, 43 des 118 désignations orphelines (36 %) concernaient une pathologie maligne ou une condition reliée à un cancer.^[18] Le cancer est le premier des domaines médicaux en termes d'approbation de désignations orphelines par le « Committee of Orphan Medical Products » (COMP) de l'EMA. En revanche, seules deux d'entre elles portaient sur une pathologie spécifique de l'enfant, tandis que 16 concernaient une maladie observée chez l'enfant et chez l'adulte.

L'addendum pédiatrique de la « Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man » de l'EMA^[2] est en consultation et sera définitivement adopté avant la fin 2003. Ce texte de recommandation souligne le rôle de l'évaluation préclinique dans les développements pédiatriques^[19] et précise les particularités de l'évaluation clinique chez l'enfant, en particulier en termes de méthodologie des essais de phase I.

La réglementation européenne sur les médicaments pédiatriques est en cours d'élaboration au sein de la Commission Européenne. Une résolution a été votée par le Conseil des Ministres de l'Union Européenne le 14 décembre 2000. Elle invite la commission à faire des propositions « sous forme d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien à la recherche clinique et de développement, en tenant compte des aspects éthiques des essais cliniques chez l'enfant, pour que les nouveaux médicaments et les médicaments déjà commercialisés pour les enfants soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques de cette partie de la population ».

Aux Etats-Unis, des mesures sont en vigueur depuis 1997 pour inciter les industriels à étudier les médicaments chez l'enfant.^[3] La « US Food and Drug Administration » (US FDA) adresse à la firme pharmaceutique une requête écrite (« written request ») concernant un médicament pour lequel des informations chez l'enfant sont nécessaires. Si la firme fournit les résultats de l'étude à la US FDA, elle obtient une extension de 6 mois de l'exclusivité de marché pour la molécule active, dans toutes ses indications et pour toutes ses formes et dosages. Cette exclusivité pédiatrique est obtenue, que les résultats de l'étude pédiatrique soient positifs ou négatifs. C'est bien la mise à disposition d'une information pédiatrique appropriée qui est l'objet de la démarche réglementaire et incitative. Cette réglementation s'est révélée très efficace. En effet, en mai 2002, plus de 250 requêtes écrites

avaient été émises dont 25 en oncologie. Cinquante-sept exclusivités pédiatriques avaient été attribuées dont une en oncologie.

L'initiative européenne s'inspire de cette expérience Nord-Américaine. Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques est attendu pour 2005. Il est espéré qu'il augmentera de façon significative l'évaluation des médicaments chez l'enfant en Europe, en particulier celle des nouveaux médicaments pour le traitement des maladies graves, mettant en jeu le pronostic vital, comme le cancer.

3. Exemples de développement

3.1 Deux situations ont été distinguées

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. Ce sujet a fait l'objet d'une table ronde à Giens en 2002.^[20]

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 (par exemple, leucémie myéloïde chronique [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 cytotoxiques classiques, ayant un ratio bénéfice / risque étroit et qui sont développés à la dose maximale tolérée, (exemple : irinotécan) ;
- les agents efficaces à une dose biologique optimale (exemple : gefitinib [Iressa®]) ;
- les agents ciblés dont la présence de la cible conditionne l'activité thérapeutique (exemple : imatinib mesylate [Glivec®], rituximab [Mabthera®]) et, parmi ces derniers ;
- les agents ayant pour cible une anomalie moléculaire spécifique d'une tumeur pédiatrique (telle que la translocation EWS-FLI des tumeurs d'Ewing).

On estime que plus de 90 % des médicaments du futur qui devront être évalués chez l'enfant appartiendront à l'une des trois premières classes et seront d'abord développés chez l'adulte, alors que tout au plus 10 % des molécules développées dans les 10 ans chez l'enfant seront spécifiques d'une cible

pédiatrique. De tels médicaments nécessitent au préalable des efforts importants pour mieux comprendre la biologie des tumeurs pédiatriques, en utilisant la génomique et la protéomique, et pour identifier des anomalies moléculaires comme cibles thérapeutiques potentielles. De tels programmes seront plutôt conduits, au début, par la recherche académique, avant de créer des partenariats éventuels avec des firmes pharmaceutiques pour poursuivre par des programmes de « drug screening and discovery ».

3.2 Irinotécan (Campto®)

Cytotoxique classique, inhibiteur de la topoisomérase I, irinotécan a obtenu une première AMM en 1995 puis en 1998 chez l'adulte atteint d'un cancer colorectal métastatique. Son développement dans les pathologies gastro-intestinales se poursuit. Une évaluation préclinique dans des tumeurs pédiatriques selon un partenariat académique / industrie a été réalisée.^[12]

Le laboratoire Aventis a promu un essai clinique de phase I dans les tumeurs solides de l'enfant en 1997, puis une phase II dans les rhabdomyosarcomes, les neuroblastomes et les médulloblastomes. Les données colligées de ces essais devraient faire l'objet d'une soumission auprès des Autorités de Santé Européennes afin d'être intégrées dans le résumé des caractéristiques du produit (Méry-Mignard D, données non publiées).

3.3 Imatinib mesylate (Glivec®)

« Molécule ciblée » qui inhibe la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl, protéine essentielle dans le développement de la LMC. Imatinib mesylate inhibe aussi la TK du récepteur cKit qui joue un rôle de médiateur de la croissance des cellules tumorales stromales gastro-intestinales. Les pathologies dans lesquelles imatinib mesylate a une autorisation sont les LMC Philadelphie positives et les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, métastatiques et / ou inopérables positives pour Kit (cd117).

Les données qui ont constitué le dossier d'enregistrement (2002) comportent les données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique de 34 enfants porteurs de LMC ou de leucémies et inclus dans des essais de phase I. Des phases II dans la LMC chez l'enfant sont en cours.

3.4 Gefitinib (Iressa®)

Gefitinib est le chef de file d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs de l'activité TK du récepteur de l'EGF (EGFR [epidermal growth factor receptor]). Il inhibe de manière sélective, via l'EGFR, une cascade de réactions es-

sentielles dans la transmission du signal prolifératif, la croissance et la survie tumorales. Administré par voie orale, gefitinib est à ce jour développé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé et enregistré au Japon dans cette indication de l'adulte. Le médicament est développé dans plusieurs autres tumeurs solides qui expriment l'EGFR. En pédiatrie, une étude de phase I est en cours aux Etats-Unis.

3.5 Rituximab (Mabthera®)

« Molécule ciblée », il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui a pour cible l'antigène CD20, protéine localisée à la surface des lymphocytes B malins. Cette molécule interrompt la prolifération pathologique de ces cellules. Les indications actuelles sont : les lymphomes non Hodgkiniens diffus à grandes cellules B et CD20+ en association à une chimiothérapie classique, le CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, oncovin and prednisolone). Des essais en pédiatrie sont en cours.

4. Recommandations

Les enfants et les adolescents doivent bénéficier des nouveaux traitements qui seront développés en cancérologie au cours des 15 prochaines années. D'ores et déjà, de très nombreux nouveaux agents anticancéreux, aux mécanismes d'action innovants, sont en cours d'étude 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 ;
- raccourcir la durée des essais.

4.1 Quand initier le développement pédiatrique ?

Il s'agit d'une question difficile et cruciale, comme l'ont souligné tous les participants de la table ronde. De nombreux facteurs doivent être pris en considération pour décider au mieux du début des études pédiatriques. En revanche, les participants ont considéré qu'il était nécessaire de faire évoluer la situation observée au cours des dernières années pour le développement des nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant : jamais ou trop tard, à savoir après la première AMM.

Souvent, les tumeurs pédiatriques répondent différemment des tumeurs de l'adulte à un même médicament de chimiothérapie. C'est pourquoi l'initiation du développement pédiatrique d'un agent anticancéreux ne doit pas être conditionnée par son efficacité dans une pathologie de l'adulte.

C'est pourquoi la table ronde recommande que le développement pédiatrique d'un médicament anticancéreux soit initié *avant* le premier dépôt de dossier pour une AMM.

Pour débiter un développement chez l'enfant, les données suffisantes de sécurité d'emploi et de tolérance doivent être disponibles et colligées chez l'adulte, c'est-à-dire après les essais de phase I, au mieux au cours des essais de phase II. L'analyse du rapport bénéfice / risque, conformément à la Directive Européenne sur les bonnes pratiques cliniques (Directive 2001/20/EC^[5]) sera un élément important de la mise en œuvre.

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

- aider au choix des molécules justifiant un développement chez l'enfant, sur des bases précliniques ;
- constituer, éventuellement, les éléments d'une dérogation (dans le cadre de la réglementation Européenne médicaments pédiatriques) sous réserve que les études conduites soient suffisantes en termes de qualité et de quantité d'information, ainsi que de pertinence.

La table ronde recommande de considérer l'évaluation préclinique pédiatrique pour toute molécule ou classe de molécules qui entre en développement chez l'adulte. Cette recommandation est en accord avec l'addendum pédiatrique à la « Note for Guidance » de l'EMA.^[2] Ceci permettrait ainsi de disposer de données précliniques et de bases rationnelles au moment où la molécule poursuit son développement chez l'adulte et où la question d'un développement pédiatrique se pose.

Les compléments d'études toxicologiques spécifiques pour l'utilisation chez l'enfant, en particulier pour certaines molécules administrées au long cours, devront être discutés et réalisés lorsque nécessaire.

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

4.2 Comment améliorer les développements pédiatriques ?

1. Créer un réseau intégré coordonné de laboratoires conduisant l'évaluation biologique et pharmacologique pré-cliniques 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. Il doit considérer la dimension pédiatrique depuis l'évaluation pré-clinique et 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.

Il doit être discuté et élaboré tôt au cours du développement chez l'adulte, par exemple au moment où la décision d'initier les études chez l'homme est prise. Pour cela, il est essentiel que des partenariats entre oncologues pédiatres, industriels et autorités réglementaires soient créés.

La table ronde souligne la nécessité d'une concertation entre l'Industrie, les Académiques et les Autorités Réglementaires tôt dans le développement clinique des molécules.

3. Améliorer le recrutement pour réduire la durée des essais de 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 II qui ne sont pas « bridés » par la méthodologie, dans le respect des bonnes pratiques cliniques (Directive Européenne) et des recommandations ICH (International Conference on Harmonisation).
- Améliorer l'information sur les essais en cours, en particulier grâce à des sites comme celui d'Orphanet^[21] ou de l'Afssaps^[22] mais aussi l'information des parents et des enfants sur la recherche clinique (voir table ronde n° 1 Giens 2002^[23]). La participation des parents et associations de parents doit être plus importante.
- Utiliser mieux les données disponibles chez l'adulte, en particulier en termes de relation pharmacocinétique / pharmacodynamie pour optimiser les recherches de dose chez l'enfant. L'extrapolation des données de l'adulte vers l'enfant n'est pas actuellement faite dans les études de chimiothérapie cytotoxique. Ceci doit être mis en œuvre pour les nouveaux agents anticancéreux utilisés à la dose biologique optimale et non à la dose maximale tolérée. Ceci permettra de réduire le nombre de sujets nécessaires pour définir leur dose recommandée chez l'enfant.

- Développer des méthodologies adaptées pour réduire le nombre de sujets nécessaires. Il s'agit là d'une nécessité commune aux maladies rares, d'autant plus difficile que la maladie est très rare.

Le génotypage des patients dans les études précoces est important pour élucider les conditions optimales d'utilisation ultérieure de la molécule.^[24] Il ne présente pas de spécificités chez l'enfant, mais doit être systématiquement considéré.

L'objectif est de rendre disponibles des données pédiatriques au moment du premier dépôt d'AMM. Il est rappelé qu'aux Etats-Unis les mesures incitatives sont appliquées, que la molécule soit efficace ou non chez l'enfant.

4.3 Comment enregistrer dans une pathologie maligne de 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, faute de temps. Elles devront considérer les particularités suivantes :

- l'existence de données non exhaustives chez l'enfant au moment du dépôt de dossier ;
- l'impossibilité pratique et éthique de conduire chez l'enfant une étude randomisée de phase III comparant un agent anticancéreux seul contre le meilleur traitement ;
- la possibilité et les conditions d'études complémentaires post-AMM ;
- la question de l'évaluation de la tolérance à long terme.^[20]

5. Conclusion

Evaluer les nouveaux agents anticancéreux chez l'enfant et l'adolescent est un enjeu majeur de Santé publique, identifié comme tel par l'Union Européenne. Seule une concertation et un travail en partenariat entre académiques, associations de parents, industriels et autorités réglementaires permettra d'atteindre ces objectifs. La table ronde, par la richesse des discussions, le partage des expériences et la production de recommandations consensuelles, témoigne de la faisabilité de ces partenariats ainsi que de la volonté et de l'investissement de tous les acteurs.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement Steven Hirschfeld, Division of Oncology Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Etats-Unis, pour son aide précieuse.

Participants

A. Baruchel (Hôpital Saint-Louis, Paris), A. Benkrittly (Produits Roche, Neuilly-sur-Seine), A. Benzohra (Pharmacia, St-Quentin-en-Yvelines), P. Chastagner (Hôpital d'Enfants, Nancy), R. Defrance (Astra-Zeneca, Rueil-Malmaison), F. Doz (Institut Curie, Paris), S. Durrleman (Sanofi-Synthelabo, Chilly-Mazarin), J.C. Gentet (CHU La Timone, Marseille), N. Hoog-Labouret (Afssaps, Saint-Denis), C. Lassale (LEEM, Paris), A. Mathieu-Boué (Afssaps, Saint-Denis), V. Méresse (Produits Roche, Neuilly-sur-Seine), N. Milpied (Hôtel-Dieu, Nantes), L. Normand (Aventis Pharma, Paris), C. Puozzo (Pierre Fabre, Castres), R. Serreau (Hôpital Robert Debré, Paris), P. Trunet (Novartis Pharma, Rueil-Malmaison), P. Vella (Afssaps, Saint-Denis), C. Vergely (Associations de Parents ISIS, IGR, Villejuif).

Références

- Oberlin O, Brugieres L, Patte C, et al. Quoi de neuf en oncologie pédiatrique ? Arch Pediatr 2000; 7: 866-78
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for Guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. Addendum on pediatric oncology. CPMP/EWP/205/95, rev. 2 [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056902en.pdf> [Accessed 2003 Aug 7]
- Hirschfeld S, Ho PT, Smith M, et al. Regulatory approvals of pediatric oncology drugs: previous experience and new initiatives. J Clin Oncol 2003; 21: 1066-73
- Thouvenel C, Geny MS, Demirdjian S, et al. Autorisation de mise sur le marché et information pédiatrique pour les médicaments de chimiothérapie des cancers : état des lieux et propositions. Arch Pediatr 2002; 9: 685-93
- Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [online]. Journal Officiel des Communautés Européennes n° L121-1/05/2001. Available from URL: http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/1_12120010501fr.html
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute, SEER Program, 1999 [online]. NIH Pub. No. 99-4649: 1-15. Available from URL: <http://www.seer.ims.nci.nih.gov>
- Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol 2003; 21: 774-80
- Delattre O. Role of genetic markers in the diagnosis and prognosis of tumors in children. Arch Pediatr 2001; 8 Suppl. 2: 362s-5s
- Guillamo JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. Curr Opin Neurol 2001; 14: 711-5
- Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor: the SIOP studies: International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am 2000; 27: 443-54
- Stewart RJ, Martelli H, Oberlin O, et al. Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: results of the Malignant Mesenchymal Tumors studies (MMT 84 and MMT 89) of the International Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2003; 21: 793-8
- Vassal G, Terrier-Lacombe MJ, Bissery MC, et al. Therapeutic activity of CPT-11, a DNA-topoisomerase I inhibitor, against peripheral primitive neuroectodermal tumour and neuroblastoma xenografts. Br J Cancer 1996; 74: 537-45
- Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al. A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. J Clin Oncol. In press
- Lashford LS, Thiesse P, Jouvét A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. J Clin Oncol 2002; 20: 4684-91
- Smith M, Bernstein M, Bleyer WA, et al. Conduct of phase I trials in children with cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 966-78
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). EMA list of authorized products. Human medicines [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> [Accessed 2003 Aug 6]
- O'Quigley J, Shen LZ, Gamst A. Two-sample continual reassessment method. J Biopharm Stat 1999; 9: 17-44
- Community register of orphan medicinal products for human use [online]. Available from URL: <http://pharmacos.andro.org/F2/register/index.htm>
- Houghton PJ, Adamson PC, Blaney S, et al. Testing of new agents in childhood cancer preclinical models: meeting summary. Clin Cancer Res 2002; 8: 3646-57
- Hoog-Labouret N, Lassale C, Eschwege E. Méthodologie et pratique du suivi à long terme des effets indésirables des médicaments chez l'enfant (cancers, leucémies, SIDA, hormones de croissance). Thérapie 2002; 57: 322-8
- Information on ongoing trials available at Orphanet [online]. Available from URL: <http://orphanet.infobiogen.fr> [Accessed 2003 Jul 18]
- Information on ongoing trials available at Afssaps (French Agency for the Sanitary Safety of Health Products) [online]. Available from URL: <http://www.afssaps.sante.fr> [Accessed 2003 Jul 18]
- Plétan Y, Zannad F, Jaillon P, et al. Information du public sur les essais cliniques et la recherche. Thérapie 2003; 58 (3): 185-196
- Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. Nat Rev Cancer 2001; 1: 99-108

Correspondance et offprints : Gilles Vassal, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.
E-mail : gvasal@igr.fr