



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ÉDITORIAL

# Accélérons l'innovation



*Let's speed up innovation for children with cancer*



Gilles Vassal

## Abréviations

- BIOMEDE *biological medicine for diffuse intrinsic pontine glioma eradication*  
CDDF Cancer Drug Development Forum  
CLIP2 centres labellisés d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie adulte/pédiatrique  
EMA European Medicine Agency  
ENCCA European Network for Cancer research in Children and Adolescent  
AcSé-e-SMART *Accès sécurisé-European proof-of-concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumors*  
INCa institut national du cancer  
ITCC European Consortium for Innovative Therapies for Children with Cancer  
LAL leucémie aiguë lymphoblastique  
MAPPYACTs *molecular profiling for pediatric and young adult cancer treatment stratification*  
MOSCATO-01 *molecular screening for cancer treatment optimization*  
PAIR programme d'actions intégrées de recherche  
RCP réunion de concertation pluridisciplinaire  
SFCE Société française de lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent  
SIOP-Europe Société européenne d'oncologie pédiatrique

2016 sera l'année de l'accélération de l'innovation thérapeutique en oncologie hématologie pédiatrique.

Au cours des 12 dernières années, le réseau Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) s'est développé en Europe pour devenir un acteur majeur du développement des innovations thérapeutiques pour les enfants et les adolescents atteints de cancer [1]. Il déploie son activité dans 11 états membres et en Israël. Avec plus de 1500 patients inclus dans des essais précoces de nouveaux médicaments, industriels et académiques, incluant de nombreux essais « première administration chez l'enfant » et transatlantiques, l'expertise du réseau est maintenant reconnue au niveau international. Il est incontournable et ses performances sont à la hauteur des enjeux d'une recherche clinique innovante de qualité en partenariat avec les industriels du médicament. Les équipes françaises du réseau ITCC (groupe pharmacologie de la SFCE) ont réalisé 50% de l'activité et, au cours des deux dernières années, près de 200 enfants et adolescents en rechute d'une tumeur ou d'une leucémie ont participé à un essai précoce afin d'avoir accès à de nouveaux médicaments chaque année en France [2]. Le plan cancer a renforcé notre capacité à développer des innovations en créant 6 centres labellisés d'essais cliniques de phase précoce (CLIP2) en cancérologie pédiatrique en lien étroit avec des CLIP pour patients adultes.

Le moment est exceptionnel en oncologie et nous sommes prêts à relever le défi pour les enfants et les adolescents. Il s'agit maintenant de changer d'échelle et d'accélérer.

En 1998 et 2001, l'Herceptine® et le Glivec® ont ouvert la voie des « thérapies ciblées » et d'un principe nouveau en oncologie : il y a des altérations moléculaires spécifiques des cellules malignes qui peuvent devenir des cibles de médicaments. En 2015, il y avait plus d'une trentaine de médicaments de thérapies ciblées autorisés pour le traitement des cancers chez l'adulte dont plus de la moitié nécessitent la présence d'un biomarqueur tumoral pour être prescrits [3]. Très peu sont indiqués chez l'enfant. Pour beaucoup on attend encore les résultats d'essais en cours et certains, comme le crizotinib [4], n'ont pas eu en Europe le développement pédiatrique que la biologie et les besoins thérapeutiques imposaient. C'est dans le traitement des leucémies de l'enfant que des thérapies ciblées ont été introduites avec l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à chromosome Philadelphie et le blinatumumab dans les LAL, ainsi que l'évérolimus pour les enfants atteints d'un astrocytome à cellules géantes sub-épendymaire dans le contexte d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les dix dernières années ont établi un second principe en oncologie : il faut connaître toutes les altérations moléculaires de la tumeur d'un patient et leur évolution au cours du temps pour lui proposer les traitements les mieux adaptés. Plusieurs institutions ont lancé des programmes proposant à leurs patients en rechute un portrait moléculaire tumoral : d'abord une dizaine, puis une centaine de gènes et maintenant l'ensemble des gènes (séquençage de l'exome et des ARN) ont été analysés dans chaque tumeur. Cette nouvelle approche fut d'abord nommée « médecine personnalisée », une appellation ambiguë pour résumer la promesse d'un traitement individualisé pour chaque personne. En effet, la médecine se préoccupe par définition de la personne et des efforts considérables sont mis en œuvre dans les

établissements de santé pour promouvoir une prise en charge personnalisée. On parle dorénavant de « médecine de précision », ciblant mieux les traitements, comme il y a la radiothérapie de haute précision destinées à épargner les tissus sains.

Aujourd'hui, il est établi qu'un portrait moléculaire tumoral trouve des altérations moléculaires possiblement actionnables (au sens où il existe aujourd'hui des molécules les ciblant) pour en moyenne 40% des patients adultes. Mais seulement à peine 20% des patients se voit proposer un traitement ciblant une altération présente dans leur tumeur. Il y a donc encore beaucoup à découvrir dans les mécanismes moléculaires intimes de nombreuses tumeurs, incluant leur hétérogénéité et leur capacité à échapper aux traitements. Des patients bénéficient clairement de cette approche, qu'ils aient un cancer du sein, un cancer du poumon ou un mélanome, mais l'accès aux molécules innovantes reste un des freins majeurs. Il faut souligner que définir le portrait moléculaire de la tumeur d'un patient est en passe de devenir un standard, comme en témoigne la multiplication des laboratoires privés vendant des portraits moléculaires. Se pose alors la question de l'égalité d'accès à ces diagnostics encore très onéreux et des conditions d'accès aux traitements, les médecins oncologues se trouvant de plus en plus souvent en situation d'envisager de prescrire hors AMM des médicaments lorsque l'accès aux essais cliniques est limité et complexe [5].

Au cours des dernières années, une autre avancée majeure a eu lieu en oncologie : l'immunothérapie. Le rôle de l'immunité dans le cancer est connu de longues dates et beaucoup de recherche en ont décortiqué les mécanismes complexes dans les modèles expérimentaux et chez les patients. Les premières approches thérapeutiques tentaient de stimuler le système immunitaire et d'augmenter l'antigénicité des tumeurs. Le saut quantique s'est produit lorsqu'on a compris les capacités de la tumeur à inhiber le système immunitaire et que l'on a identifié les points de contrôle ou checkpoints moléculaires responsables de cette inhibition. Les anticorps ciblant des facteurs de checkpoint immunologique comme CTLA-4, mais surtout PD-1 et PD-L1 ont montré en quelques années des effets thérapeutiques majeurs, souvent prolongés, d'abord dans le mélanome, puis le cancer du poumon et beaucoup de tumeurs comme la maladie de Hodgkin, le cancer du rein, de la vessie et bien d'autres. Un nouveau principe de thérapie des cancers est établi : lever l'inhibition du système immunitaire exercée par la tumeur entraîne des effets prolongés sur le contrôle de la maladie. Dans ce numéro, Véronique Minard fait le point sur le rôle du système immunitaire dans les cancers pédiatriques et le potentiel des traitements qui sont développés chez l'adulte [6]. Là encore, on constate malheureusement un retard dans leur développement pédiatrique malgré la réglementation européenne.

C'est dans ce contexte de changements majeurs en oncologie que ITCC a défini sa stratégie pour accélérer l'innovation pour les enfants et les adolescents avec un double objectif :

- proposer à plus d'un enfant sur deux en rechute non curable d'un cancer au moins un nouveau médicament, au mieux en association, dans les 10 prochaines années en Europe ;

- accélérer l'introduction des nouveaux médicaments en première ligne de traitement pour les pathologies de mauvais pronostic.

La stratégie européenne d'ITCC s'appuie sur 4 piliers :

- faire un portrait moléculaire tumoral complet (séquençage de tout l'exome et de l'ARN ainsi qu'immunophénotypage) sur du matériel tumoral obtenu à la rechute ;
- traiter les enfants dans des essais précoces de nouveaux médicaments, le plus souvent en association, en élargissant significativement le nombre de nouvelles molécules évaluées ;
- créer une grande base de données clinico-biologiques intégrant les données moléculaires, les données cliniques et l'effet des traitements pour développer des algorithmes décisionnels et trouver de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques des tumeurs pédiatriques ;
- choisir les molécules à développer chez l'enfant, parmi les plus de 1000 développées chez l'adulte, en fonction de la biologie des tumeurs pédiatriques et de leur évaluation sur des modèles expérimentaux précliniques.

En France, l'essai MAPPYACTs, soutenu par le PHRC et la fondation ARC, propose aux enfants en rechute d'une tumeur solide ou d'une leucémie un portrait moléculaire complet : 300 patients en 3 ans. La faisabilité a été établie chez l'enfant par Gustave Roussy dans le protocole MOSCATO-01 et au Centre Léon-Bérard dans le protocole PROFILER. Les biopsies ou résections tumorales sont réalisées dans les 12 centres du Groupe de pharmacologie de la SFCE. L'analyse moléculaire comprend un séquençage complet de l'exome tumoral, de l'ADN constitutionnel et de l'ARN ainsi que la recherche de marqueurs immunologiques. Les portraits moléculaires sont réalisés sur les plateformes de Gustave-Roussy et de l'institut Curie. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire réunissant ces deux équipes analyse les données et produit un rapport pour chaque enfant qui est mis à disposition de la RCP nouveaux médicaments où sont discutés les dossiers des enfants en rechute. Le principe fondamental est que tout enfant participant à MAPPYACTs se verra proposer un traitement innovant que l'on trouve ou non une cible actionnable dans sa tumeur. Avec INFORM en Allemagne, iTHER aux Pays-Bas et SM-PAEDS en Grande Bretagne, MAPPYACTs fait partie du portefeuille de projets de portraits moléculaires tumoraux coordonné par le Comité biologie d'ITCC. Il s'agit d'harmoniser les pipelines informatiques, de définir des critères communs pour qualifier la pertinence des cibles moléculaires et de fusionner les données pour créer une grande base de données européenne.

Chaque année une quinzaine d'essais ITCC explorant des nouveaux médicaments sont ouverts aux inclusions en Europe. En 2003, lors de la création d'ITCC, il n'y en avait qu'un. Mais ce nombre est toujours insuffisant pour répondre aux besoins. L'objectif est d'augmenter le nombre d'essais et d'explorer des nouvelles voies thérapeutiques. Ainsi, les premiers essais pédiatriques des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 ont commencé en 2015. Les premiers essais dans le champ de l'épigénétique sont en cours dans les leucémies (décitabine, azacitidine) et vont débuter en 2016 dans les tumeurs solides (un inhibiteur d'EZH2). Afin d'élargir

encore plus le nombre de nouveaux médicaments à proposer aux enfants et couvrir au mieux les altérations actionnables qui seront trouvées dans les portraits moléculaires tumoraux, ITCC a conçu l'essai AcSé-e-SMART : au moins 10 médicaments innovants provenant de plusieurs industriels évalués en phase précoce (médicament seul et en association) dans un seul et même protocole. En France, c'est un des essais du Programme AcSé du plan cancer 3 piloté par l'INCa. Co-financé par l'Association Imagine for Margo et par l'INCa en France, il inclura 250 patients au niveau européen en trois ans.

Mais c'est aussi en première ligne de traitement qu'ITCC propose d'introduire des innovations thérapeutiques. La tumeur du tronc cérébral est, parmi tous les cancers pédiatriques, celle qui a systématiquement le plus mauvais pronostic avec une survie qui ne dépasse pas 9 mois en médiane. BIOMEDE est un essai qui propose, au diagnostic, trois thérapies ciblées en association à la radiothérapie selon la présence de leurs biomarqueurs tumoraux sur la biopsie stéréotaxique. De plus, le séquençage de l'exome et de l'ARN sont réalisés pour orienter les autres traitements innovants au moment de la progression tumorale. BIOMEDE, financé par le PHRC et par l'Association Imagine for Margo, est un essai ITCC actuellement ouvert en France et au Danemark qui sera ouvert en Grande Bretagne, Espagne, Italie, Hollande et Irlande en 2016.

La création des CLIPP pédiatriques et le protocole AcSé-e-SMART témoignent que le développement des innovations thérapeutiques pour l'enfant et l'adolescent est un des objectifs majeurs du plan cancer 3. Un Programme PAIR pédiatrique (programme d'actions intégrées de recherche), co-financé par la Ligue contre le cancer et la fondation ARC, sera lancé en 2016. Il complètera le dispositif en soutenant des recherches cognitives et translationnelles tout en mobilisant des équipes de recherche sur le thème des cancers pédiatriques. L'exploitation de la base de données européenne ITCC qui comprendra dans les trois ans plus de 1000 exomes de tumeurs pédiatriques parfaitement annotés cliniquement pourrait être un des objectifs de ce PAIR pédiatrique.

ITCC a aussi impulsé une dynamique nouvelle dans le champ du développement des nouveaux médicaments. Tout est partie du constat que la réglementation européenne sur le médicament pédiatrique avait significativement changé le paysage, comme en témoigne l'activité d'ITCC mais qu'il y avait toujours des freins majeurs : des retards importants à l'initiation des développements pédiatriques (comme pour les inhibiteurs de PD-1), des dérogations inacceptables au regard de la biologie des tumeurs pédiatriques et du potentiel de certains médicaments ciblés (comme pour le crizotinib), des plans d'investigations pédiatriques souvent inadéquats ou infaisables (comme pour le vémurafénib dans les très rares mélanomes métastatiques avec mutation de BRAF chez l'adolescents de 12 à 18 ans) [7]. L'idée fut de mettre au tour de la table toutes les parties prenantes, à savoir les industriels du médicament, les réglementaires de l'European Medicine Agency (EMA) et les membres de son Comité pédiatrique, les parents, les médecins et les chercheurs académiques, pour analyser ce qui avait été fait depuis 2007, année du lancement du règlement, partager les points positifs, identifier les problèmes et proposer des solutions pour améliorer le développement des médicaments

anticancéreux chez l'enfant afin de répondre beaucoup mieux aux besoins. Dans le cadre du projet européen ENCCA et en partenariat avec SIOP-Europe et le Cancer Drug Development Forum (CDDF), une « multistakeholder platform » a été créée en décembre 2013 [8] et fera des propositions concrètes en 2016.

Si l'accélération de l'innovation est désormais possible, c'est grâce au partenariat qui s'est construit avec les parents et les associations au cours des dernières années. Imagine for Margo et ITCC ont formalisé un partenariat pluri-annuel qui comprend le financement d'essais précoces européens et le projet de rendre l'environnement réglementaire plus favorable. En France, plusieurs associations se mobilisent avec Imagine for Margo, comme par exemple l'Étoile de Martin, l'Association Laurette-Fugain, Cent pour sang la vie, la Fédération Enfants & Santé, l'Association Hubert-Gouin Enfance et cancer. Les associations de parents de la « multistakeholder platform » ont créé en septembre 2015 Unite2cure [9], un mouvement pour sensibiliser et mobiliser en faveur de traitements nouveaux pour les enfants et les adolescents. Au cours des deux prochaines années, il s'agit de faire changer le règlement pédiatrique pour qu'il réponde mieux aux besoins des enfants et des adolescents atteints de cancer et d'autres maladies graves, mettant en jeu leur pronostic vital.

Comme on le voit, la dynamique est forte et va continuer de s'amplifier. Mais c'est bien dans une démarche de recherche clinique, donc d'incertitude, de méthodologie et de validation, qu'il faut inscrire l'innovation pour les enfants et les adolescents. Il faut rendre l'information sur les essais ouverts plus fluide, plus systématique et plus facile d'accès pour les professionnels et pour les parents tout en facilitant le transfert des enfants dans les établissements où les innovations thérapeutiques seront en évaluation. En effet beaucoup de ces essais thérapeutiques ne peuvent être ouverts dans tous les centres d'oncologie pédiatrie. Il faut continuer de travailler plus et mieux ensemble et s'appuyer sur la culture des réunions de concertation pluridisciplinaire, désormais un standard en France, pour discuter chaque cas de rechute et faciliter l'accès aux innovations. Il faut toujours se préoccuper du confort de l'enfant et savoir ne pas proposer une autre innovation thérapeutique pour préférer une prise en charge de qualité en soins palliatifs. Il faut accélérer les recherches en biologie, en immunologie, en pharmacologie pour trouver les altérations spécifiques des cancers pédiatriques et mettre en place des mesures incitatives fortes pour le développement de médicaments spécifiques contre ces altérations.

2016 sera l'année où les efforts collectifs pour mieux caractériser les tumeurs des enfants et développer plus vite les nouveaux agents anticancéreux s'intégreront dans le plan cancer européen pour les enfants et les adolescents, agenda stratégique de SIOP-Europe [10]. Parce que l'innovation est du domaine de la recherche, nous devons apprendre et construire ensemble avec rigueur tout en formant les futures générations à une nouvelle cancérologie pédiatrique qui intégrera la dimension moléculaire et les innovations thérapeutiques dans une prise en charge thérapeutique de l'enfant où la qualité de vie pendant le

traitement et chez les patients guéris restera un objectif de tous les instants.

## Déclaration de liens d'intérêts

Gilles Vassal est président du réseau ITCC et directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, promoteur des essais BIOMEDE, MAPPYACTs et AcSé-e-SMART. Birgit Georger coordonne le comité essais cliniques du réseau ITCC. Elle est investigateur principal des essais MAPPYACTs et AcSé-e-SMART.

## Références

- [1] Zwaan CM, Kearns P, Caron H, Verschuur A, Riccardi R, Boos J, et al. The role of the "innovative therapies for children with cancer" (ITCC) European consortium. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):328–34.
- [2] 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.
- [3] Institut National du Cancer. Situation sur la chimiothérapie des cancers : rapport 2014. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/> [consulté le 28 décembre 2015].
- [4] Vassal G, Schleiermacher G. Actualités pharmacologiques : le crizotinib. *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2014;2(1):46–53.
- [5] Agnès Buzyn, Jean-Yves Blay, Natalie Hoog-Labouret, Marta Jimenez, Frédérique Nowak, Marie-Cécile Le Deley, et al. Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2016 [in press].
- [6] Minard-Colin V. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les checkpoints immunologiques: de nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie. *Rev Oncol Hematol Pédiatr* doi:10.1016/j.oncohp.2016.01.002.
- [7] Vassal G, Blanc P, Pearson A. Need for change in implementation of paediatric regulation. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1156–7.
- [8] 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.
- [9] Unite For Better Treatments for Children and Teenagers with Cancer <http://unite2cure.org>.
- [10] Le plan stratégique de la Société européenne d'oncologie pédiatrique. <http://www.siope.eu/SIOPE.StrategicPlan2015/>.

Gilles Vassal<sup>a,\*,b</sup>, Birgit Georger<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Direction de la recherche clinique, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

<sup>b</sup> Université Paris-Sud, faculté de médecine, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>c</sup> Département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [gilles.vassal@gustaveroussy.fr](mailto:gilles.vassal@gustaveroussy.fr)  
(G. Vassal), [birgit.georger@gustaveroussy.fr](mailto:birgit.georger@gustaveroussy.fr)  
(B. Georger)

Reçu le 4 janvier 2016 ;  
accepté le 4 janvier 2016

Disponible sur Internet le 16 février 2016