

TABLE RONDE

Cancers pédiatriques et Phases Précoces

Débat animé par : Nicolas André, Pablo Berlanga

Avec la participation de : Sylvie Benchetrit, Amaury Leruste,
Jean-Claude Roche, Yannick Tanguy

Initiatives françaises et européenne en cancérologie pédiatrique pour optimiser l'accès aux innovations

Pablo Berlanga
Gustave Roussy



*Le rendez-vous annuel de tous les acteurs des phases précoces en cancérologie
pour faire de la France le pays le plus attractif !*

Access to therapeutic innovation for children and adolescents with cancer in France as of Q4 2024



National
Molecular
Tumor Board



Standard of care

Tumor molecular profiling
WGS, WES and RNAseq



Patient with
relapse/refractory
malignancy
in any French
Pediatric Oncology
Center

FMG2025 national program
(French National Health System)

Research

MAPPYACTS 2

Ancillary research studies: (ctDNA,
PDX, proteomics, etc.)



National
Molecular
Tumor Board



MAPPYACTS : MoleculAr Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification

RESEARCH ARTICLE

The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies

Pablo Berlanga¹, Gaëlle Pierron², Ludovic Lacroix³, Mathieu Chicard⁴, Tiphaine Adam de Beaumont⁵, Antonin Marchais⁶, Anne C. Harttrampf¹, Yasmine Iddir^{4,7}, Alicia Larive⁸, Aroa Soriano Fernandez⁹, Imene Hezam¹, Cecile Chevassus⁸, Virginie Bernard¹⁰, Sophie Cotteret³, Jean-Yves Scoazec³, Arnaud Gauthier¹¹, Samuel Abbou¹, Nadege Corradini¹², Nicolas André^{13,14}, Isabelle Aerts¹⁵, Estelle Thebaud¹⁶, Michela Casanova¹⁷, Cormac Owens¹⁸, Raquel Hladun-Alvaro¹⁹, Stefan Michiel Olivier Delattre^{4,10,15}, Gilles Vassal⁵, Gudrun Schleiermacher^{4,15}, and Birgit Geoerger^{1,6}



787 patients included from 02/2016 to 07/2020
(France, Spain, Italy, Ireland): WES, RNA-Seq, new
tumor sample at the time of disease
relapse/progression

Patient with
relapse/refractory
malignancy
in any French
Pediatric Oncology
Center

Standard of care

Tumor molecular profiling
WGS, WES and RNAseq

FMG2025 national program
(French National Health System)

Research

MAPPYACTS 2

Ancillary research studies: (ctDNA,
PDX, proteomics, etc.)



Phase I and II trials in CLIPP (including ITCC trials)



National Molecular Tumor Board

Therapeutic Recommendation



AcSé Institut National du Cancer
e-smart European proof of concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumors in children

For individual patients

Patient with relapse/refractory malignancy in any French Pediatric Oncology Center

Standard of care

Tumor molecular profiling
WGS, WES and RNAseq

FMG2025 national program (French National Health System)

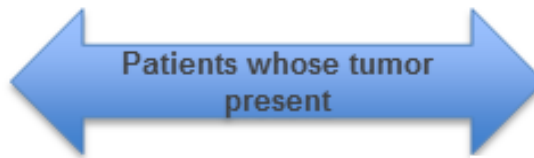
Research

MAPPYACTS 2

Ancillary research studies: (ctDNA, PDX, proteomics, etc.)



Patients with relapsed or refractory hematologic or solid tumor malignancy with extensive molecular analysis



Key Inclusion criteria :

- Age < 18 years at inclusion
- Evaluable/measurable disease
- Lansky/Karnofsky ≥70%
- Adequate organ function
- Absence of ≥ G2 toxicities
- Adequate "wash-out" of previous therapies

	2016				2017				2018				2019				2020				2021				2022				2023				2024																				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4																	
AcSé-ESMART platform trial	x																																								x				• Georger et al, NatMed								
Arm A		x											(n=14)																																• Bautista et al, JCO								
Arm B		x											(n=18)																												• Bautista et al, JCO												
Arm C		x															(n=20)																								• Gatz et al, CCR												
Arm D		x																																			(n=70)				To be submitted												
Arm E		x											(n=4)																												• Morscher et al, EJC												
Arm F		x											(n=10)																												• Morscher et al, EJC												
Arm G		x											(n=13)																												• Eur J Cancer												
Arm H																	x																				(n=0)				• Morscher et al, EJC												
Arm I																	x																								• Georger et al, NatMed												
Arm J																	x																				(n=25)				Manuscript prep												
Arm K																																					x				(n=12)	Manuscript prep											
Arm L																																					x				(n=0)	Manuscript prep											
Arm M																																					x																
Arm N																																					x																
Arm O																																					x																
Arm P																																					x																
Arm Q																																																					
France (n=199) Netherlands (n=9) UK (n=16) Spain (n=26) Italy (n=2) Denmark (n=3)																																																					

**08/2016 to 11/2024:
17 trial arms (16 amend, V. 6.0): 265 patients inclus**

6 trials arms published (JCO, Nat Med, EJC, CCR) + Methodology (Nat Med, EJC)





Phase I and II trials in CLIPP (including ITCC trials)

ITCC Innovative Therapies for Children with Cancer European Consortium

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

National Molecular Tumor Board

Therapeutic Recommendation



For individual patients

AcSé **e*smart**

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

European proof of concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumors in children

SACHA

What about off-label or compassionate use when a patient cannot be enrolled in a trial or there is no relevant option in an ongoing trial??

Patient with relapse/refractory malignancy in any French Pediatric Oncology Center

Standard of care

Tumor molecular profiling
WGS, WES and RNAseq

FMG2025 national program (French National Health System)

Research

MAPPYACTS 2

Comprehensive clinical data/tumor board & Ancillary research studies

(Securing Access to Innovative Molecules in Oncology and Hematology for Children, Adolescents and Young Adults)

- A Real World Data program monitoring and informing the compassionate and off label use of new anticancer medicines outside clinical trials (patients ≤ 25 yo)
 - Setting up adequate pharmacovigilance declarations (PV GR: Salim Laghouati)
 - Open in all French Pediatric Oncology/Hematology Centers

JAMA
Network | **Open.**

Original Investigation | Oncology

Measuring Safety and Outcomes for the Use of Compassionate and Off-Label Therapies for Children, Adolescents, and Young Adults With Cancer in the SACHA-France Study

Pablo Berlanga, MD, PhD; Lee Aymar Ndoungba-Diakou, PhD; Isabelle Aerts, MD; Nadège Corradini, MD; Stéphane Ducassou, MD; Marion Struflu, MD; Emilie de Carl, MD; Nicolas André, MD; Natascha Ertz-Werle, MD; Sandra Raimbault, MD; Marlène Roumy; Marjolaine Renouard; Gwenelle Gougnon, MD; Dominique Plantaz, MD; Yves Reguerre, MD; Morgane Clérec, MD; Arnaud Petit, MD; Chloé Puisseux, MD; Leslie Andry, MD; Sébastien Klein, MD; Damien Boidet, MD; Justyna Kanold, MD; Claire Briandet, MD; Carine Halfon-Domenech, MD; Brigitte Nellen, MD; Christophe Piguet, MD; Laure Saumet, MD; Pascal Chastagner, MD; Joy Benadiba, MD; Frédéric Millot, MD; Claire Pluchart, MD; Pascale Schneider, MD; Sandrine Thouvenin, MD; Marion Gambart, MD; Jill Serre, MD; Samuel Abbou, MD; Amaury Leruste, MD; Hélène Cayzac, MD; Virginie Gandemer, MD; Salim Laghouati, PharmD; Gilles Vassal, MD

- Since March 2020: 880 patients included (all centers recruiting!)

- Major milestones:

- Collaboration with ANSM for monitoring of all anticancer prescriptions to children and adolescents within compassionate use programs in France (ASCO 2023, manuscript submitted)

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

- Approval by HAS as real-world data source in France to respond to regulatory requests for early and post-registration studies

access programme
HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- Tool to collect RWD between end of clinical trial and drug approval:

- Chemo-immunotherapy in relapse high-risk neuroblastoma (Raiser EJC 2024) -> **CPC (ANSM)**
- Lorlatinib in relapse ALK aberrant neuroblastoma (Bobin Clin Cancer Res 2024)

- SACHA INTERNATIONAL: UK, Spain, Austria, Denmark, Ireland (150 patients 2024)-> New: Italy, Australia, others!

Access to therapeutic innovation for children and adolescents with cancer in France as of Q4 2024



Phase I and II trials in CLIPP (including ITCC trials)

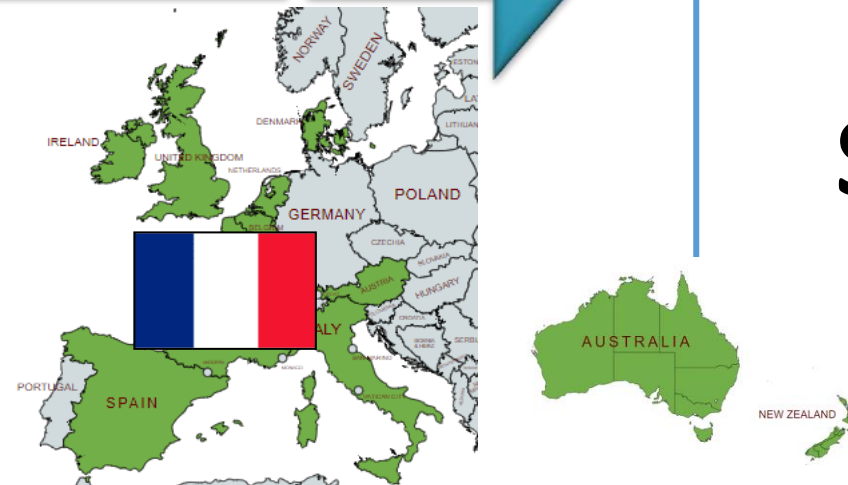
National Molecular Tumor Board

Therapeutic Recommendation



AcSé **e*smart**

SACHA



Patient with relapse/refractory malignancy in any French Pediatric Oncology Center

Standard of care

Tumor molecular profiling
WGS, WES and RNAseq

FMG2025 national program (French National Health System)

Research

MAPPYACTS 2

Comprehensive clinical data/tumor board & Ancillary research studies

Many thanks to
All patients and parents
Our teams
Pharmaceutical companies
Regulatory bodies

Our Funders!



TABLE RONDE

Cancers pédiatriques et Phases Précoces

Débat animé par : Nicolas André, Pablo Berlanga

Avec la participation de : Sylvie Benchetrit, Amaury Leruste,
Jean-Claude Roche, Yannick Tanguy

Cellules CAR-T et tumeurs solides: enjeux et opportunités d'initiatives académiques

6èmes Rencontres Phases Précoces en Cancérologie, 21 Novembre 2024

Dr Amaury Leruste, MD, PhD

Centre d'Oncologie SIREDO, INSERM U830 & CellAction, Institut Curie, Paris

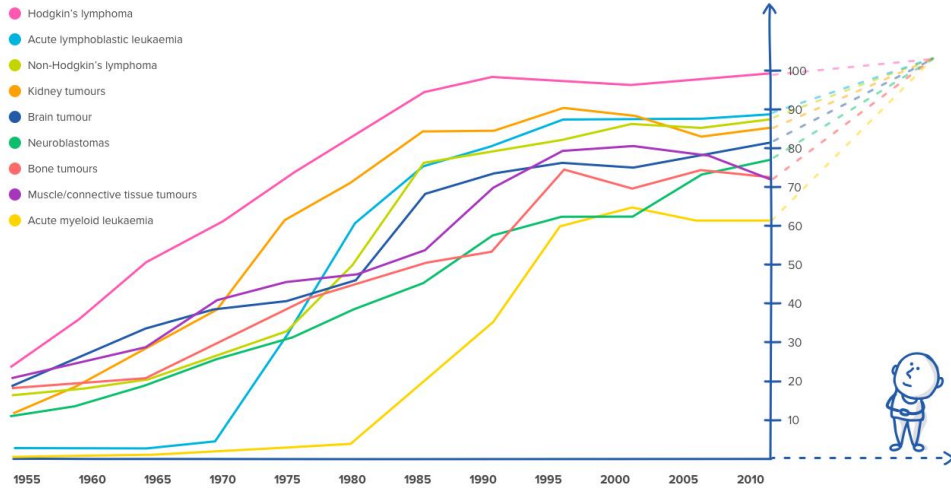


CellAction
RETHINKING CELL & GENE THERAPY

by 
institut
Curie

Immunothérapies cellulaires en oncologie pédiatrique

Evolution de la survie globale à 5 ans par famille de cancer pédiatrique



European Journal of Cancer 160 (2022) 112–133



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

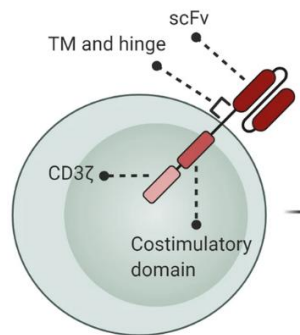


Review

Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of chimeric antigen receptor T-cells in children and adolescents with cancer ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration²



Cellules CAR-T



Adapté de Poorebrahim et al 2021

- Global academic collaboration, very early involvement of regulators in studies seeking registration, early academia-multi company-patient advocacy engagement are critical factors
- The model for drug development for cancer cell therapy in paediatrics could involve a 'later stage handoff' to industry after first clinical evaluation in the academic arena

Pearson et al, 2022

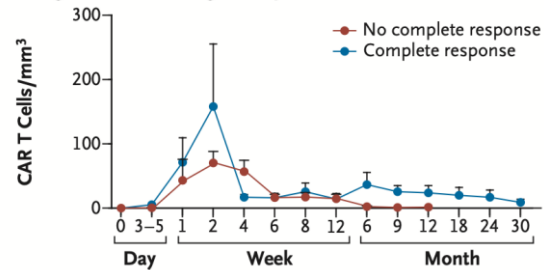
Exemple d'un CAR GD2 de 3^{ème} génération

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

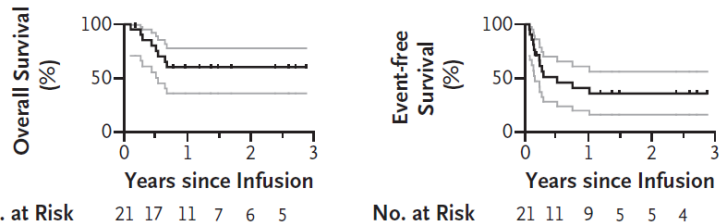
ORIGINAL ARTICLE

GD2-CAR T01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma

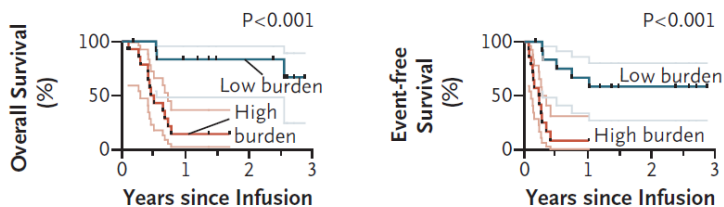
Circulating Levels, According to Response and Time since Infusion



C Patients Who Received Recommended Dose



E According to Disease Burden



Del Bufalo et al, 2023

EMA : statut PRIME (août 2024)



Essai de phase 2 étendu, multicentrique européen (2025/26)

Demande d'autorisation de mise sur le marché (2028 ?)

Accès en France :

- Site(s) de production décentralisée
- Autorisation ANSM
- Coût
- Critères d'accès
- Circuits patients
-



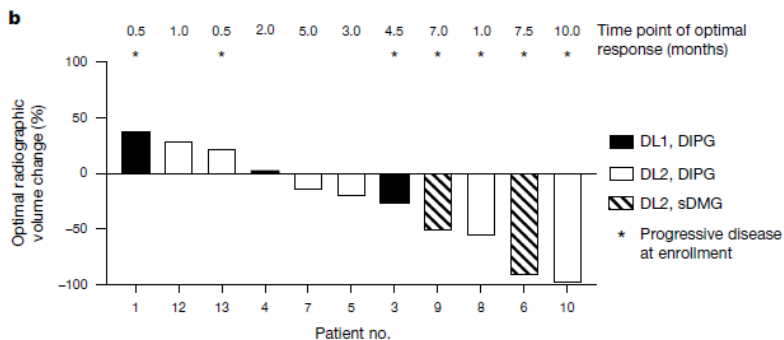
Plaidoyer pour des designs d'essais innovants

Âges d'inclusion :

- **Essais adultes + enfants et non adultes puis enfants**
 - ➔ Profil de tolérance des thérapies cellulaires T Enfant > Adulte
 - ➔ Réduction du nombre d'essais précoces
 - ➔ Accès aux thérapies innovantes au-delà d'un PIP
- **Essais « First-in-child »**
 - ➔ Cibles pédiatriques : oncogéniques vs développementales

Designs phase 1 et 2 adaptés à la pédiatrie

- ➔ Réduire le risque de défaut d'inclusion pour des indications rares
- ➔ Réduire les inclusions à des paliers de doses attendus inefficaces
- ➔ Réduire le nombre de participants en cas d'absence de signal d'activité



Monje et al, 2024

Traitement de rattrapage et statut de la maladie

- ➔ **Intégration** dans la stratégie de traitement de 2^{nde}/3^{ème} ligne
- ➔ **Consolidation vs traitement de rattrapage** : inclusion en réponse ou en progression ?
- ➔ Intégration d'autres types de traitement : ex DMG et irradiation

TABLE RONDE

Cancers pédiatriques et Phases Précoces

Débat animé par : Nicolas André, Pablo Berlanga

Avec la participation de : Sylvie Benchetrit, Amaury Leruste,
Jean-Claude Roche, Yannick Tanguy

Développements en onco-pédiatrie

- ◆ **Point de départ: *dialogue en amont* avec les autorités réglementaires** aux niveaux national et européen, **en justifiant** le développement proposé
- ◆ **Structures nationales réglementaires:** Guichet innovation et orientation (GIO), CSP pédiatrie
- ◆ **Groupe de travail multiparties** (Académiques, industriels, EMA-FDA) sur la priorisation de la R&D pédiatrique dans un environnement pré-concurrentiel: Accelerate
- ◆ **Soumission d'un PIP dès Ph 1-2 (PK) en support** de la demande d'autorisation d'essai clinique
- ◆ **Travaux européens:**
 - Recommandations PDCO au **CTCG** inclusion adolescents dans les essais adultes 3T2024 et liaison qui se structure avec le CTCG, également avec d'autres groupes-comités de l'EMA
 - **Recommandations** avis scientifiques, PRIMES, TC FDA: incluant les membres du PDCO
 - **Step-wise PIP** (phase pilote OK)
 - **Mode d'action** et indication PIP : importance de développer la préclinique en pédiatrie (POC)

Particularités de l'essai pédiatrique en phase précoce



◆ Les points clés :

- *Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP, si disponible)* : vérification de la compliance
- *La starting dose* : clairement définie et justifiée dans le protocole/BI (Données cliniques en population adultes si disponible, Études de toxicologie générale et études juvéniles au cas par cas (absence à justifier au regard de ICH S11), Modélisation (PBPK et POP PK/PD)
- *Le design* : clairement défini et justifié. Fonction de la maladie, profil safety, safety lead-in vs escalade de dose
- *Le monitoring* : selon le profil toxicologique de la molécule mais aussi, la phase de développement de l'enfant en fonction de l'âge (ex : produit entraînant des neurotoxicités testées chez des nourrissons), suivi régulier du poids, de la taille, PK/PD, paramètres biologiques. Une vigilance particulière autour des volumes de prélèvements sanguins
- *L'Investigational Medicinal Product* : prise orale/âge, écrasable, palatabilité, administration à domicile (mesures de manipulation)



L'Agence adopte la stratégie européenne et est proactive : favorise l'inclusion adolescents dans les EC adultes et encourage au développement pédiatrique dès les premières données chez l'adulte

Toutes les positions doivent être justifiées à l'aide de données supportives.

Annexes

Recommandations PDCO au CTFG, 3T 2024

- ◆ **L'inclusion des adolescents dans des essais adultes peut être acceptable, voire préférable, afin d'accroître la faisabilité des études chez l'enfant.**
- ◆ À condition que les données cliniques et non cliniques disponibles ne s'y opposent pas.
- ◆ La pathologie est suffisamment similaire entre l'adulte et l'enfant.
- ◆ **Deux scénarios dans lesquels des adolescents pourraient être inclus dans des essais réalisés chez les adultes.**

1/ **Maladie rare chez les adolescents et pratiquement inexistante chez les plus jeunes patients** (par exemple, le mélanome) : essai non réalisable (faible puissance statistique).

Objectif : mise en commun des résultats obtenus chez les adultes et les adolescents pour permettre une analyse significative de l'efficacité et de la sécurité.

→ **Recommandations figurant dans le rapport du PIP, mais non contraignantes.**

2/ **Maladie plus fréquente mais présente dans de nombreuses cohortes d'âge**

Objectif : générer des données chez les ados plus rapidement pour accélérer le développement chez les plus jeunes

→ **Le PIP comprendra des exigences juridiquement contraignantes pour ces essais: avec précision du nombre minimum d'adolescents à inclure dans l'essai adulte.**

- ◆ **Dans les deux cas, l'objectif est que l'AMM initial porte sur les adultes + les adolescents (et permettre le développement à temps des enfants les plus jeunes).**

Current developments in paediatric oncology

◆ Mechanism of action-based developments are currently increasingly proposed specifically in the area of paediatric oncology

- Increase of 'voluntary' PIP proposals
- Increase of requests to EMAs Non-clinical Working Party (NcWP) to discuss needs for additional proof of concept data
- Contained in the proposal for the New Pharmaceutical Legislation (art 75b REG).

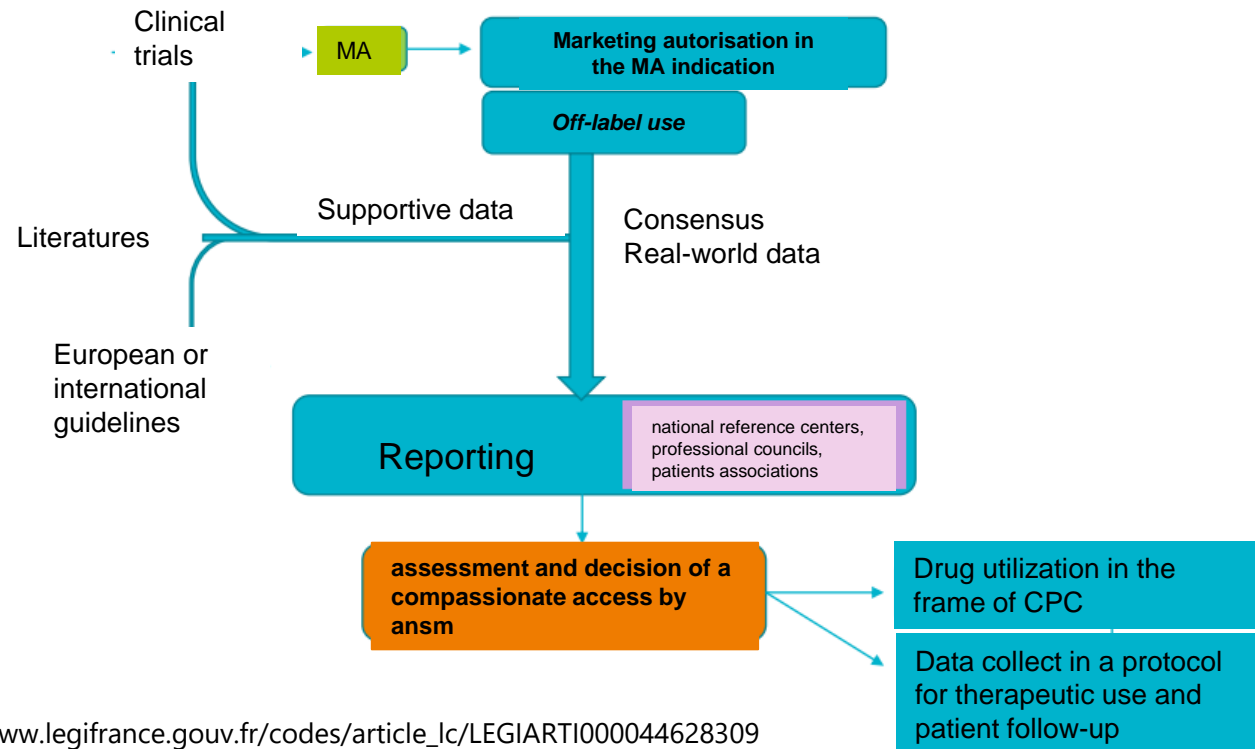
◆ This means:

- Need to understand target relevance
- Need for sufficiently robust non-clinical proof of concept data before moving a novel agent into first in child studies – particularly if the adult development is in a different disease as compared to children

→ Focus on non-clinical space

- Dedicated Non-clinical Working Party (NcWP) multidisciplinary group of colleagues with participation of FDA expert observers to discuss Proof-of-concept data in oncology PIPs
- EMA Non-clinical Domain Workplan for 2025-2027 captures activities in view of the proposal of the NPL.
- Drafting Group of the NcWP to work on a reflection paper on the MoA driven assessments in paediatric oncology

Compassionate access in France



https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309

From Sébastien Bouclé