Université de Lille
Faculté de Sciences Pharmaceutiques
Année Universitaire 2025/2026

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

L'Accès au Marché des médicaments en Oncologie pédiatrique : L'Europe face aux Etats-Unis, Confrontation de deux systèmes de santé aux fondements divergents.

Soutenue publiquement le 30/06/2026

Présentée par Clara Soubrier

Accès au Marché des médicaments en Oncologie Pédiatrique : L'Europe face aux Etats-Unis, Confrontation de deux systèmes de santé aux fondements divergents.

Présentée et soutenue par Clara Soubrier le 30 Juin 2026 à l'Université de Lille

Sous la présidence de Madame Anne-Catherine Perroy

Membres du jury :

Présidente : Madame Anne-Catherine Perroy Professeur en Droit et Economie de la Santé Université de Lille 2
Directeur: Telmo Neves, Vice President Medical Affairs, Regulatory Affairs, Quality & Market Access Region Europe Fresenius Kabi
Assesseur : Monsieur Nicolas Simon Professeur (PU-PH) Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaire	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

Abréviations / Lexiques :

- FDA = Food and Drug Administration
- EMA = Agence Européenne des Médicaments
- UE = Union Européenne
- RNHE = Registre National des Hémopathie Malignes
- RNTSE = Registre National des Tumeurs Solides
- LAL = Leucémie aiguë lymphoblastiques
- SNC = Système nerveux centrale
- LH = Lymphome Hodgkinien
- EBV = Virus Epstein-Barr
- VIH = Virus de l'immunodéficience humaine
- CE = Commission Européenne
- SIOP = La Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique
- CCI = Childhood Cancer International - Europe
- NAACCR = Association nord-américaine des registres centraux du cancer
- SEER = Programme de Surveillance, Epidemiology and End Results
- PIB = Produit Intérieur Brut
- MCO = Les manages care Organizations
- PPO = Preferred providers Organization
- ISPOR= L'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
- ICH = Intenational Council for Harmonization
- AMM = Autorisation de mise sur le marché
- ESMO = Société Européenne d'Oncologie Médicale
- OMS = Organisation Mondiale de la Santé
- EML = Essential Medicine List
- RNB = Revenu National brut
- AYA= Adolescent & Young Adult
- CCI = Childhood cancer international
- JARC = EU Joint Action on Rare Cancers
- WHO = World Health Organization
- ACA = Affordable Care Act
- NCI = National Cancer Institute
- SCHIP = State Children's Health Insurance Program
- PIP = plan d'investigation pédiatrique individuel
- ACE = analyses coûts efficacités
- ICER = incremental cost-effectiveness ratio
- QALYs = quality-adjusted life-years
- HAS = Haute Autorité de Santé
- ACCIS= Automated Chilhood Cancer Information System
- SIOP= International Society of Pediatric Oncology
- DALY= Disability-Adjusted Life Year
- ASDR= Age-standardized disability-adjusted life years
- AAPC= Annual average percentage change
- SDI = Socio-demographic index

- ICCC = International Classification of Childhood Cancer
- OCDE= Organisation de coopération et de développement économiques
- HHS= Health and Human services
- IA= Intelligence Artificielle
- CCP = Certificat complémentaire de protection
- ALK= Anaplasic Lymphome Kinase
- JCA= Join Clinical Assessment
- ECIS= European Cancer Information System
- ECIR= European Cancer Inequalities Registry

Sommaire

Préambule 15

Introduction 16

I. Caractérisation de la population pédiatrique : définitions, démographie et enjeux sanitaires 17

A. Définition de la population pédiatrique selon l'Agence européenne des médicaments 18

B. Définition de la population pédiatrique selon la Food and Drug Administration 19

C. Analyse comparative des cadres définitionnels américain et européen 19

D. Démographie et indicateurs de santé de la population pédiatrique : comparaison Europe / États-Unis 20

a) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique en Europe 20
b) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique aux États-Unis 21
c) Analyse comparative des taux de mortalité infantile 22

II. Organisation des systèmes de santé et impact sur l'accès aux soins 23

E. Le modèle européen : organisation, régulation et principes de solidarité 24

d) Deux grands modèles d'influences en Europe 24
e) Divergences et hétérogénéité des systèmes de santé européens 28

B. Le système de santé Américain, un système de santé pluraliste et décentralisé 30

f) Une organisation fragmentée et multi-acteurs structurée par une logique assurantielle 30
g) Un système performant en innovation mais marqué par des inégalités d'accès et un coût élevé 37

III. Oncologie pédiatrique : épidémiologie, caractéristiques et prise en charge 40

F. Épidémiologie des cancers pédiatriques : distribution, spécificités et déterminants pédiatriques 40

h) Epidémiologie des cancers pédiatriques en Europe 45
i) Épidémiologie des cancers pédiatriques aux Etats-Unis 48
j) Facteurs de risque et déterminants des cancers pédiatriques 55

G. Stratégies thérapeutiques en Oncologie pédiatrique 56

k) Rôle et place des médicaments essentiels en oncologie pédiatrique 56
l) Organisation des lignes de traitement en Europe 62
m) Organisation des lignes de traitement Américaine 67

IV. Accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique : cadres, enjeux et limites 72

A. L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique en Europe 76

n) Réglementation des produits pharmaceutiques en Europe 76
o) Réglementation spécifique en oncologie pédiatrique 77
p) Médicaments nécessaires en oncopédiatrie : notion d'essentiels et réalité d'accès 82
q) Le fardeau économique des traitements en oncologie pédiatrique 95
r) Initiatives européennes visant à améliorer l'accès au marché 95

B. L'accès au marché des traitements pédiatriques aux Etats-Unis 103

s) Cadre réglementaire des produits pharmaceutiques aux Etats-Unis 103
t) Réglementation et dispositifs incitatifs en oncologie pédiatrique 106
u) L'oncologie pédiatrie, réalités de l'accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique aux Etats-Unis 114
v) Initiatives Américaine en faveur de l'accès à l'innovation 121

H. Vision globale de l'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique 121

w) Inégalités d'accès aux traitements : déterminants et conséquences 121
x) La médecine de précision : opportunités et limites d'accès 122
y) Les coûts économiques des traitements et enjeux de soutenabilité 125

Conclusion 128

Remerciements 131

Annexes 132

Bibliographies 133

Préambule

Les cancers pédiatriques ont longtemps été ignorés et peu étudiés, en grande partie en raison du contexte démographique des sociétés préindustrielles. Jusqu'au XIXe siècle, moins de 50% des nouveau-nés atteignaient l'âge adulte selon les régions et les périodes. (1) Cette mortalité infantile était due, dans l'immense majorité des cas, aux maladies infectieuses, nutritionnelles et métaboliques. À ce stade, l'absence de diagnostic précis et la faible espérance de vie empêchent l'émergence du cancer comme enjeu de santé publique. Le cancer pédiatrique est davantage un phénomène « invisible » qu'un problème ignoré.

L'apparition des premiers hôpitaux pour enfants marque un tournant décisif. Le tout premier est celui des « Enfants Malades » à Paris en 1802 (Aujourd'hui Hôpital Necker-Enfants Malades). Cela constitue une étape fondatrice dans la reconnaissance de la pédiatrie comme discipline médicale spécialisée. C'est dans la seconde moitié du XIXème siècle que les médecins commencent à identifier et décrire les premiers cancers de l'enfant, notamment les leucémies, grâce aux progrès de l'hématologie. (1) - (2) – (3)

Jusqu'au milieu du XXème siècle, les cancers pédiatriques sont considérés comme quasi systématiquement mortels. Un tournant majeur intervient en 1947, lorsque les 1ers essais de traitements pour les leucémies pédiatriques sont tentés. Dans un premier temps ils extrapolent les traitements de l'adulte à l'enfant. C'est alors Sidney Farber qui démontre que l'utilisation d'antimétabolites (Aminoptérine) peut induire des premières rémissions dans les leucémies aiguës de l'enfant, marquant les débuts de la chimiothérapie moderne. Il fonde *The Children's Cancer Research Foundation* et développe le premier programme de recherche pour la Chimiothérapie sur les populations pédiatriques. (2) – (3)

L'oncologie pédiatrique deviendra alors une discipline internationale à partir des années 1960, avec : le développement des protocoles de polychimiothérapie, les essais cliniques multicentriques et l'amélioration progressive des taux de survies. La création officielle de la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP) en 1969 institutionalise cette collaboration mondiale. (4)

L'objectif de l'oncologie pédiatrique ne se limite désormais plus à l'amélioration des taux de survie, mais s'étend à la prise en compte du devenir à long terme des patients. La qualité de vie des enfants guéris, incluant leur état de santé, leur insertion sociale et leur parcours professionnel à l'âge adulte, constitue aujourd'hui un enjeu central de la prise en charge.

Dans ce contexte, les collaborations internationales ont joué un rôle déterminant dans l'évolution des pratiques, en favorisant le partage des connaissances, l'émergence de standards communs et l'optimisation des stratégies thérapeutiques. En Europe notamment, ces dynamiques ont permis de renforcer l'harmonisation des protocoles de traitement et de structurer des réseaux de prise en charge à l'échelle internationale.
Parallèlement, les avancées en biologie moléculaire ont profondément transformé la discipline. Le développement des thérapies ciblées, reposant sur l'identification de biomarqueurs spécifiques, a permis l'émergence de traitements plus précis et potentiellement moins toxiques. Cette évolution s'inscrit dans une dynamique plus large de

personnalisation des soins, fondée sur les caractéristiques génétiques et moléculaires des tumeurs.

Depuis les années 2010, ces progrès scientifiques se sont accompagnés d'une amélioration de l'accès aux traitements innovants, portée par une collaboration accrue entre les centres hospitaliers, les institutions de recherche, les industriels du médicament et les associations de patients. Cette approche globale a contribué à accélérer le développement et la diffusion des innovations thérapeutiques.

Cette structuration progressive de l'oncologie pédiatrique s'est appuyée, dès ses débuts, sur des dynamiques de collaboration transatlantiques. Elle met progressivement en évidence deux modèles de développement : un modèle américain, caractérisé par une forte capacitée d'innovation et une rapidité d'accès aux nouvelles thérapies et un modèle européen historiquement structuré autour de collaborations académiques et institutionnelles visant à harmoniser les pratiques et garantir un accès équitable aux soins.

Introduction

En oncologie, l'accès aux traitements et en particulier aux médicaments innovants, constitue un enjeu majeur de santé publique, directement lié au pronostic et à la qualité de vie des patients. Au-delà des avancées scientifiques, la disponibilité effective de ces traitements dépend de processus complexes d'accès au marché, incluant les étapes de développement d'évaluation réglementaire, de fixation des prix et de remboursement.

Les disparités entre les systèmes de santé Américain et Européen marque une séparation significative dans cette dynamique complexe.
Les États-Unis et l'Europe reposent en effet sur des modèles organisationnels, économiques et réglementaires profondément distincts, qui influencent directement la rapidité d'accès aux innovations thérapeutiques et les conditions de leur diffusion auprès des patients.

Les systèmes de santé européens, bien que hétérogènes, reposent majoritairement sur des principes de couverture universelle, inspirés des modèles Beveridgien et Bismarckien.
L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) joue un rôle essentiel dans l'évaluation et l'approbation des médicaments, tout en encourageant la collaboration entre les états membres. Le prix et le remboursement des médicaments sont négociés au niveau national, ce qui peut conduire à des différences dans l'accès aux traitements entre les pays Européens. Aujourd'hui, l'EMA tend à harmoniser le système de prix et de remboursement.
Cette organisation garantit globalement un meilleur contrôle des dépenses et une volonté d'équité d'accès, mais peut également entraîner des disparités importantes entre pays, notamment en termes de délais d'accès aux traitements innovants.

A l'inverse, aux Etats-Unis, le système de santé est principalement basé sur un modèle libéral et assurantiel, dans lequel les acteurs privés occupent une place centrale. Bien que cela puisse favoriser une innovation rapide dans le développement de nouveaux médicaments, cela peut

également entraîner des coûts élevés pour les traitements oncologiques et un accès au traitement retardé ou empêché.
La Food and Drug Administration (FDA) supervise l'approbation des médicaments et des thérapies de santé via l'assurance de leur efficacité et sécurité.
Toutefois, cette dynamique s'accompagne de coûts particulièrement élevés et d'inégalités d'accès importantes, en dépit de mécanismes correcteurs tels que Medicare et Medicaid.
Néanmoins, le coût élevé des produits de santé, combiné à des systèmes de remboursement assurantiel complexes, peut créer des obstacles pour une grande partie de la population générale.

Dans l'ensemble, l'accès au marché des médicaments oncologiques est régulé par une association de réglementations, de systèmes de remboursements et de politiques de santé.
Ces différences prennent une dimension particulièrement critique dans le domaine de l'oncologie pédiatrique. Bien que les progrès thérapeutiques aient considérablement amélioré la survie et la qualité de vie des enfants atteints de cancer, l'accès aux traitements adaptés demeure un défi majeur. La rareté des pathologies, les contraintes éthiques et les difficultés de conduite des essais cliniques limitent le développement de médicaments spécifiquement dédiés aux populations pédiatriques, conduisant fréquemment à l'utilisation de traitements hors autorisation de mise sur le marché.

En Europe, des dispositifs incitatifs comparables ont été développés, mais leur application varie selon les Etats membres, entraînant des inégalités d'accès aux innovations thérapeutiques. Par ailleurs, la complexité des essais cliniques multicentriques et transfrontaliers peut constituer un frein supplémentaire à l'inclusion des patients et à la production des données robustes. Aux Etats-Unis, des obligations réglementaires incitent à la réalisation d'essais pédiatriques, mais leur mise en œuvre reste complexe et le nombre de traitements spécifiquement approuvés demeure limité.

Ainsi, l'accès aux médicaments en oncologie pédiatrique se situe à l'intersection d'enjeux scientifiques, réglementaires, économiques et éthiques, dont la gestion diffère sensiblement entre les États-Unis et l'Europe.

Dans ce contexte, cette thèse vise à analyser et comparer les mécanismes d'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique entre ces deux régions, afin de mieux comprendre dans quelle mesure leurs fondements divergents influencent l'accès réel des populations pédiatriques aux innovations thérapeutiques.

I. Caractérisation de la population pédiatrique : définitions, démographie et enjeux sanitaires

I. Caractérisation de la population pédiatrique : définitions, démographie et enjeux sanitaires *18*

A. Définition de la population pédiatrique selon l'Agence européenne des médicaments **19**

B. Définition de la population pédiatrique selon la Food and Drug Administration **20**

C. Analyse comparative des cadres définitionnels américain et européen **20**

D. Démographie et indicateurs de santé de la population pédiatrique : comparaison Europe / États-Unis **21**

a) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique aux États-Unis 21
b) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique aux États-Unis 22
c) Analyse comparative des taux de mortalité infantile 23

Dans le cadre de cette thèse, je donnerai un aperçu des données récoltées d'accès au marché, de facteurs de risque, des symptômes, des traitements des cancers les plus fréquents dans cette tranche d'âge, à savoir les leucémies et les lymphomes, les tumeurs du cerveau et du système nerveux central (SNC), les tumeurs embryonnaires, les sarcomes des os et des tissus mous et les tumeurs des cellules germinales gonadiques. (5) - (6) - (7)

La population pédiatrique se distingue par une grande hétérogénéité physiologique et développementale, rendant particulièrement complexe la prise en charge thérapeutique. En effet, les caractéristiques pharmacocinétiques, métaboliques et cliniques évoluent significativement entre un nouveau-né, un enfant et un adolescent. Ces différences impliquent des adaptations majeures en matière de dosage, de formulation et de développement des médicaments.
Historiquement, les traitements ont été extrapolés de l'adulte à l'enfant, mais cette approche présente des limites en termes d'efficacité et de sécurité, justifiant la nécessité de définir des sous-populations pédiatriques homogènes dans le cadre du développement clinique. Elles permettent aux professionnels de santé d'ajuster les prescriptions et aux chercheurs d'adapter le développement de nouveaux médicaments en fonction de l'âge des enfants et/ou adolescents.

A. Définition de la population pédiatrique selon l'Agence européenne des médicaments

En Europe, la population pédiatrique est définie comme toute personne âgée de la naissance jusqu'à 18 ans non révolus.
Cette définition s'inscrit dans le cadre du règlement pédiatrique européen *Paediatric Regulation, 2006* visant à améliorer la disponibilité et l'évaluation des médicaments chez les enfants. (8)

L'agence européenne des médicaments (EMA), en cohérence avec les lignes directrices internationales (ICH E11), distingue généralement les classes d'âge suivantes : (9) – (10)

- Nouveau Nés à terme ou prématuré :
  - 0-27 jours

  - < 37 semaines d'aménorrhée
- Nourrissons :
  - 28 jours – 23 mois
- Enfants :
  - 2 – 11 ans
- Adolescents :
  - 12 -17 ans

B. Définition de la population pédiatrique selon la Food and Drug Administration

Aux Etats-Unis, la définition de la population pédiatrique varie selon le contexte réglementaire.

Pour le développement des médicaments, la FDA considère généralement la population pédiatrique comme incluant les patients de la naissance jusqu'à moins de 17 ans. (11) - (12)

Toutefois, dans certains contextes (notamment dispositifs médicaux et accès aux soins), la population pédiatrique peut s'étendre jusqu'à 21 ans.

La FDA utilise également une classification issue des standards internationaux :

Les sous populations pédiatriques sont classées telles que : (11) - (12)

- Nouveau-Nés : de la naissance aux 28 premiers jours de la vie
- Nourrissons : moins 29 jours à moins de 24 mois
- Enfants : 24 mois à moins de 12 ans
- Adolescents : de 2 ans à 17 ans

C. Analyse comparative des cadres définitionnels américain et européen

La comparaison des approches européennes et américaines met en évidence une relative harmonisation scientifique dans la définition des sous-populations pédiatriques, reposant sur les recommandations internationales du *Conseil International de l'Harmonisation* (ICH). En effet, les classes d'âge utilisées dans le développement des médicaments sont globalement similaires entre les deux régions, permettant une cohérence dans la conduite des essais cliniques et l'évaluation des traitements. (9)

Cependant, une différence notable subsiste au niveau réglementaire, en particulier concernant la limite supérieure de la population pédiatrique. En Europe, celle-ci est fixée à moins de 18 ans, conformément au règlement pédiatrique, tandis qu'aux États-Unis, elle est généralement définie comme inférieure à 17 ans pour les médicaments, avec certaines extensions pouvant aller jusqu'à 21 ans selon le contexte réglementaire.

Cette distinction, en apparence limitée, peut avoir des implications significatives. Elle influence notamment l'inclusion des adolescents et des jeunes adultes dans les essais cliniques, les modalités d'accès aux traitements innovants, ainsi que les stratégies de développement et de positionnement des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, la définition même de la population pédiatrique constitue un facteur structurant des politiques d'accès au marché et des dynamiques d'innovation en oncologie pédiatrique.

D. Démographie et indicateurs de santé de la population pédiatrique : comparaison Europe / États-Unis

Dans le cadre d'une analyse comparative de l'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique, la démographie pédiatrique constitue une base de lecture essentielle. Elle permet de situer le poids relatif des enfants au sein de la population générale, d'anticiper les besoins de santé associés et d'éclairer, les enjeux d'organisation des systèmes de soins. Cette perspective démographique complète l'approche réglementaire de la population pédiatrique, définie en Europe comme allant de la naissance à moins de 18 ans, et aux États-Unis comme allant généralement de la naissance à moins de 17 ans pour le développement des médicaments.

Figure 1. Comparaison démographique – Etats- Unis versus Union Européenne.

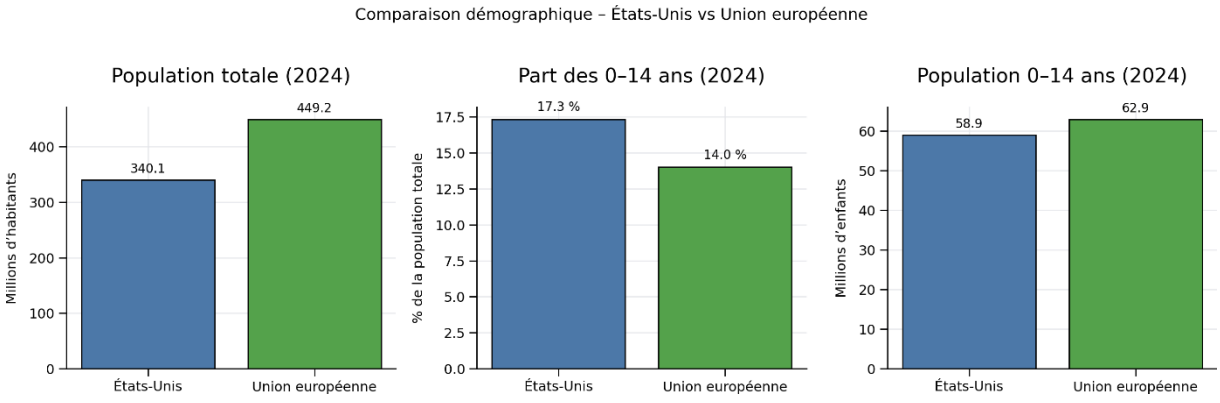


FIGURE 1. GRAPHIQUE REALISE A PARTIR DES DONNEES OFFICIELLES WORLD BANK ET EUROSTAT SUR LA POPULATION TOTALE ET LA PART DES 0–14 ANS. (13)-(14)

a) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique en Europe

Au 1er janvier 2024, la population de l'Union européenne s'élevait à 449,2 millions d'habitants, selon Eurostat. D'après la Banque mondiale, la part des 0–14 ans représente 14,0 % de la population totale en 2024. Cela correspond à une population d'environ 62,9 millions d'enfants si l'on applique cette proportion à la population totale de l'Union européenne. (13)

Il est utile de noter qu'Eurostat propose également une lecture complémentaire : les enfants et adolescents jusqu'à 18 ans représentent 18,0 % de la population de l'Union européenne. Cette donnée est particulièrement intéressante dans le cadre d'une thèse sur l'oncopédiatrie, car elle s'aligne davantage sur la définition réglementaire européenne de la population pédiatrique, qui s'étend jusqu'à 18 ans non révolus. (13)-(14)

La structure démographique européenne se caractérise néanmoins par une population pédiatrique proportionnellement plus faible qu'aux États-Unis, dans un contexte général de vieillissement démographique. Cette réalité peut limiter, dans certains domaines thérapeutiques rares, la taille des cohortes nationales disponibles pour les essais cliniques. Elle renforce par conséquent l'importance des réseaux transnationaux, des coopérations académiques et des essais multicentriques européens dans le développement des médicaments pédiatriques.

Du point de vue des indicateurs de santé, l'Union européenne présente globalement de meilleurs résultats. Les dernières données World Bank / FRED indiquent un taux de mortalité infantile de 3,20 décès pour 1 000 naissances vivantes pour l'Union européenne en 2024. Cette valeur est nettement inférieure à celle observée aux États-Unis. (15)

Cette différence suggère que les systèmes de santé européens, bien qu'hétérogènes dans leur fonctionnement et fragmentés dans les décisions nationales, assurent globalement de meilleures performances en matière de santé infantile. Dans la perspective de l'accès au marché, cela rappelle que la rapidité d'introduction des innovations ne constitue qu'une dimension parmi d'autres ; la couverture universelle, la continuité des soins et l'équité d'accès influencent fortement les résultats de santé. Mon propos sera bien entendu développé dans la suite de ce travail.

b) Dynamique et caractéristiques de la population pédiatrique aux États-Unis

La population pédiatrique aux États-Unis représente une part significative de la population totale. En 2024, les Etats-Unis comptaient environ 340,1 millions d'habitants, dont près de 18% âgés de 0 à 14 ans. *(16)*

Cette proportion relativement élevée s'explique par une dynamique démographique plus favorable que celle observée en Europe, notamment en termes de natalité.

Malgré un niveau de dépenses de santé parmi les plus élevés au monde, l'accès aux soins reste marqué par des inégalités importantes. En particulier, une proportion non négligeable d'enfants ne bénéficie pas d'une couverture assurantielle adéquate, ce qui peut limiter l'accès aux soins, retarder les diagnostics et entraver la prise en charge des pathologies chroniques ou graves.

Ces inégalités se reflètent notamment dans certains indicateurs de santé, tels que la mortalité infantile. En 2023, le taux de mortalité infantile aux États-Unis s'élevait à 5,61 décès pour 1000

naissances vivantes, un niveau supérieur à celui observé dans la majorité des pays développés. (17)

c) Analyse comparative des taux de mortalité infantile

Figure 2 : Taux de mortalité infantile – Etats-Unis versus Union Européenne

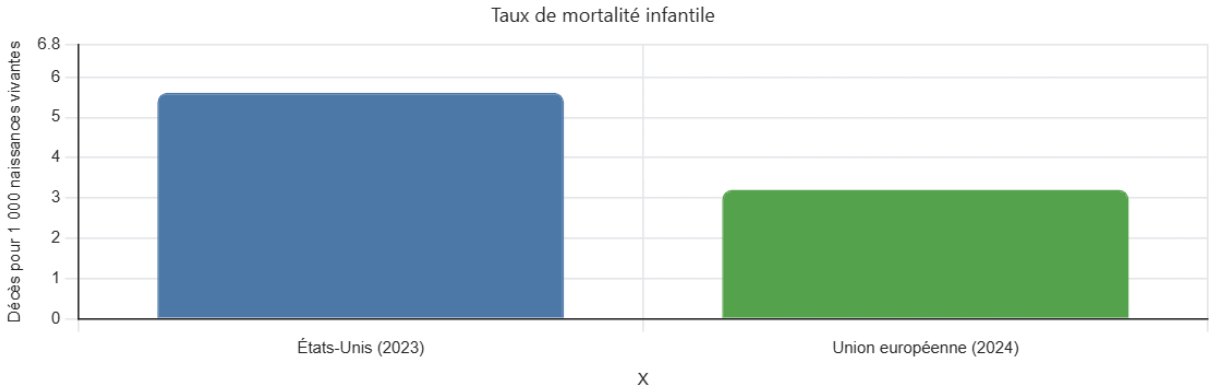


FIGURE 2 : GRAPHIQUE REALISE A PARTIR DES DONNEES OFFICIELLES DU NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTIC CDC POUR LES ETATS-UNIS (2023) ET DES DONNEES WORLD BANK/FRED POUR L'UNION EUROPEENNE (2024). (16)

On retrouve une variation du taux de mortalité chez les populations pédiatriques à travers les Etats-Unis et l'Europe.

Le modèle européen, davantage centré sur la régulation publique, la couverture universelle et l'équité d'accès, semble produire de meilleurs résultats populationnels, tout en étant parfois confronté à des délais d'accès plus longs du fait de la fragmentation nationale des décisions de prix et de remboursement.

L'inverse, le modèle américain apparaît plus favorable à l'innovation et à la dynamique de marché, mais ses performances agrégées en santé infantile restent moins favorables.
Ces données soutiennent la confrontation entre les deux systèmes de santé.

Les variations sont aussi présentes à travers l'Europe.
Les courbes associées à chaque pays sur le tableau mettent en évidence une tendance générale à la baisse du taux de mortalité infantile sur le long terme, traduisant les progrès médicaux et organisationnels réalisés dans l'ensemble des systèmes de santé. Toutefois, malgré ces améliorations, les écarts entre les États-Unis et les pays européens persistent dans le temps. *(18)*

Figure 3 : Taux de mortalité infantile (pour 1000 naissances vivantes) dans différents pays européens et aux Etats-Unis (2021)

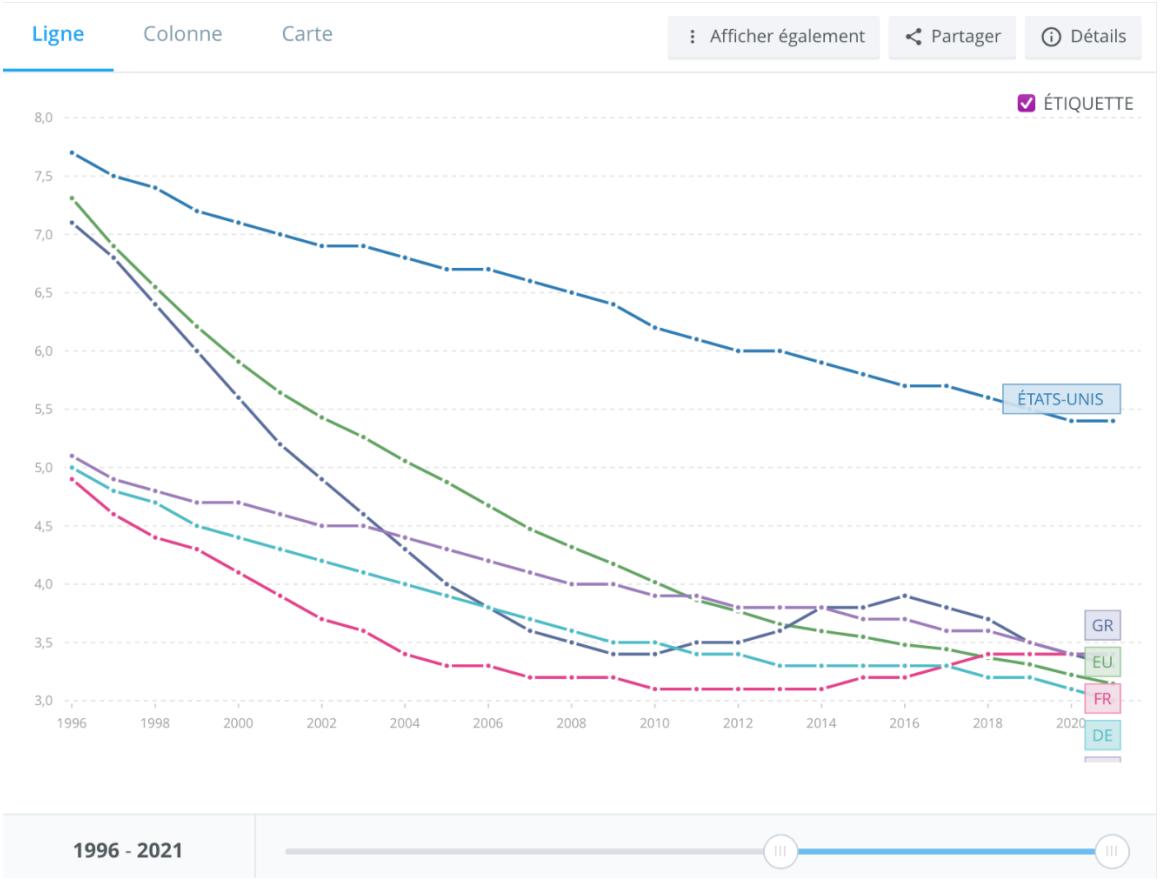


FIGURE 3 : GRAPHIQUE TIRE DES DONNEE OFFICIELLES DU WORLD BANK/FRED POUR L'UNION EUROPEENNE ET LES ETATS-UNIS (2021). (18)

Cette relative homogénéité des résultats européens contraste avec le modèle américain, caractérisé par une plus grande hétérogénéité et des performances globalement moins favorables. Ces observations suggèrent que les modèles européens, fondés sur une couverture universelle et une forte régulation publique, contribuent à une meilleure équité d'accès aux soins et à de meilleurs résultats en santé infantile.
Dans le cadre de cette thèse, ces différences constituent un élément clé d'analyse, illustrant que l'organisation des systèmes de santé et les modalités d'accès aux soins influencent directement les résultats de santé, indépendamment du niveau d'innovation thérapeutique disponible.

II. Organisation des systèmes de santé et impact sur l'accès aux soins

II. Organisation des systèmes de santé et impact sur l'accès aux soins 24

E. Le modèle européen : organisation, régulation et principes de solidarité 25

d) Deux grands modèles d'influences en Europe 25

e) Divergences et hétérogénéité des systèmes de santé européens 29

B. Le système de santé Américain, un système de santé pluraliste et décentralisé 31

f) Une organisation fragmentée et multi-acteurs structurée par une logique assurantielle 31

g) Un système performant en innovation mais marqué par des inégalités d'accès et un coût élevé 38

L'organisation des systèmes de santé constitue un déterminant majeur de l'accès aux soins, de la qualité des prises en charge et du développement des innovations thérapeutiques. Les pays développés ont progressivement structuré leurs systèmes autour de modèles théoriques distincts, notamment en Europe et aux États-Unis, reflétant des choix historiques, économiques et politiques spécifiques.

En Europe, les systèmes de santé se sont historiquement construits autour de deux grands modèles de protection sociale, dits bismarckien et beveridgien, qui continuent d'influencer leur organisation et leur financement. À l'inverse, le modèle américain repose sur une organisation plus fragmentée, combinant financements publics et privés, avec un rôle central des assurances et du marché.

L'analyse comparative de ces systèmes permet de mieux comprendre les enjeux d'accès aux soins, d'équité et d'innovation, particulièrement dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, où les différences d'organisation peuvent influencer de manière significative les parcours de santé et l'accès aux traitements.

E. Le modèle européen : organisation, régulation et principes de solidarité

d) Deux grands modèles d'influences en Europe

En Europe, deux modèles de protection sociale des chômeurs existent :

- Le modèle « Bismarckien »
  - Conçu en Allemagne à la fin du XIXème siècle par le chancelier Otto Von Bismarck
- Le modèle « Beveridgien »
  - Conçu en Angleterre par l'économiste et homme politique William Beveridge à la fin de la seconde Guerre Mondiale.

(19)

Dans le premier système dit « Bismarckien », la logique de contribution fonde le régime. Sur le même principe qu'une assurance, les salariés cotisent pour acquérir des droits. En cas de non-emploi, les droits acquis garantissent aux demandeurs d'emploi un revenu de remplacement pendant une période donnée. Il vise le maintien du niveau de vie des personnes privées d'emploi.

Le modèle dit « Beveridgien » repose sur les principes d'unité, universalité et uniformité. Le fait d'appartenir à la communauté nationale fonde le droit à une indemnisation du chômage sans rapport avec les emplois exercés. Il vise à garantir une protection égalitaire de base pour lutter contre la pauvreté. Fondés sur un système de solidarité interprofessionnelle, les régimes d'assurance chômage d'inspiration bismarckienne sont administrés par les partenaires sociaux**.** Les régimes beveridgiens sont gérés directement par l'Etat**.**

Le modèle Bismarckien :

- Une protection fondée uniquement sur le travail et sur la capacité des individus à s'ouvrir des droits grâce à leur activité professionnelle ;
- Une protection obligatoire
- Une protection reposant sur une participation financière des ouvriers et des employeurs qui prend la forme de cotisations sociales ;
- Des cotisations qui ne sont pas proportionnelles aux risques – comme dans la logique assurantielle pure – mais aux salaires. On parle ainsi de "socialisation du risque" ;
- Une protection gérée par les salariés et les employeurs.

Le modèle Beveridgien :

- Universalité de la protection sociale par la couverture de toute la population (ouverture de droits individuels) et de tous les risques ;
- Uniformité des prestations fondées sur les besoins des individus et non sur leurs pertes de revenus en cas de survenue d'un risque ;
- Unité de gestion étatique, par le biais d'une assurance nationale financée par l'impôt ;
- Financement reposant sur l'impôt.

Figure 4 : Les 7 différences entre le modèle Bismarckien et Beveridgien

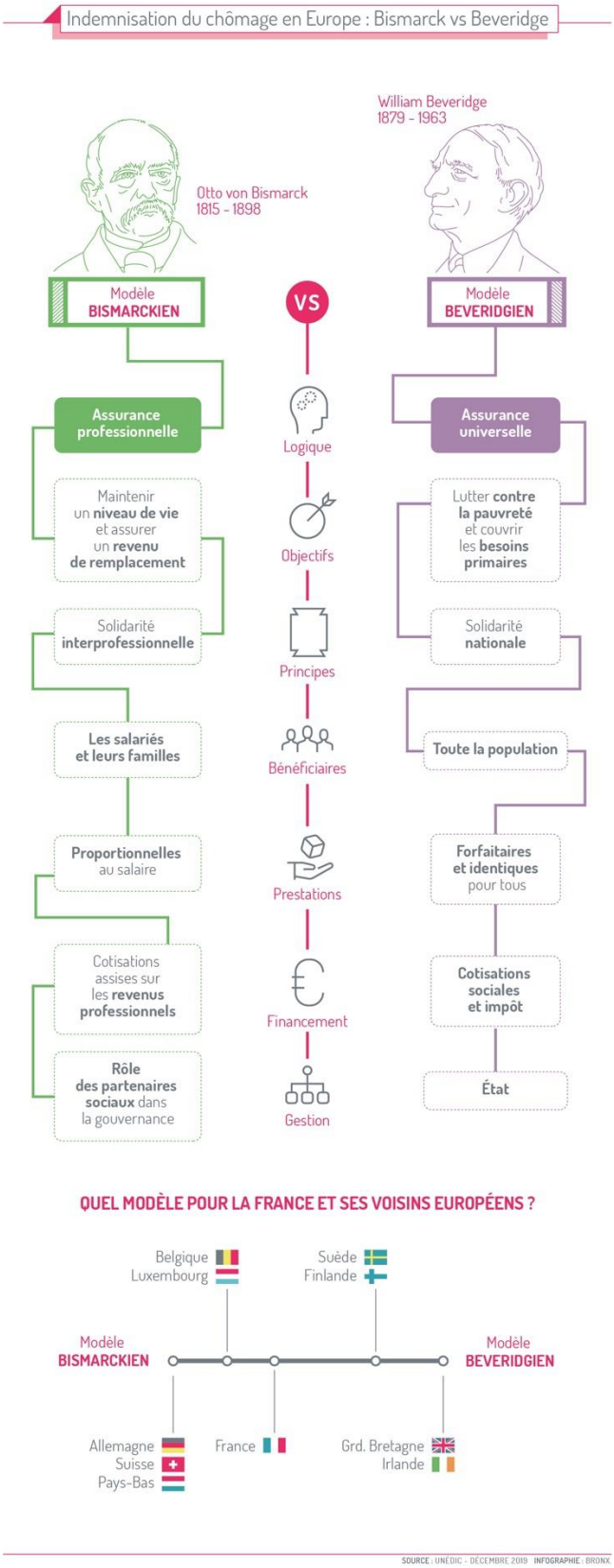


FIGURE 4 : BISMARCK / BEVERIDGE : DEUX MODELES DE L'INDEMNISATION DU CHOMAGE EN EUROPE | UNEDIC.ORG

Au-delà des modèles théoriques bismarckien et beveridgien, les systèmes de santé européens présentent aujourd'hui des organisations et des mécanismes de financement complexes, marqués par une forte diversité nationale mais également par des dynamiques de convergence. En pratique, ces systèmes peuvent être analysés à travers leurs modalités d'organisation des soins, leurs mécanismes de financement et les réformes récentes visant à améliorer leur performance.

Sur le plan organisationnel, les systèmes de santé européens reposent généralement sur une combinaison d'acteurs publics et privés, dont le rôle varie selon les pays. Dans les systèmes de type beveridgien, comme au Royaume-Uni, en Suède ou en Italie, l'État joue un rôle central en tant que financeur et organisateur du système de santé, avec des structures souvent décentralisées au niveau régional. À l'inverse, dans les systèmes d'assurance sociale, comme en Allemagne, en France ou aux Pays-Bas, l'organisation repose davantage sur des caisses d'assurance maladie, qui peuvent être publiques ou privées à but non lucratif, et qui assurent la gestion des prestations et le remboursement des soins. Ces systèmes traditionnellement financés par l'assurance sociale, les caisses maladie sont engagées dans un processus de fusion et soumises à un contrôle des coûts renforcé de la part du gouvernement central. Cette tendance à la convergence représente une tentative pour conserver les avantages relatifs des deux systèmes. (20) – (21) – (22)

Malgré ces différences, la majorité des systèmes européens incluent aujourd'hui une pluralité de prestataires de soins, comprenant des établissements publics, des structures privées à but non lucratif et, dans certains cas, des acteurs à but lucratif. Cette organisation mixte permet de diversifier l'offre de soins et d'introduire des mécanismes de régulation fondés sur la concurrence contrôlée. Par exemple, dans certains pays comme le Royaume-Uni, des réformes ont introduit des quasi-marchés internes, avec une séparation entre les acteurs chargés du financement et ceux chargés de la prestation des soins. (22)

Par ailleurs, les systèmes de santé européens intègrent différents mécanismes de participation financière des patients, notamment sous forme de copaiements, de franchises ou de coassurance. Ces dispositifs visent à responsabiliser les patients et à limiter la consommation excessive de soins, tout en étant généralement modulés pour préserver l'accès des populations vulnérables. Cependant, ils peuvent également constituer un frein à l'accès aux soins dans certains contextes, en particulier pour les populations à faibles revenus.

Les produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance font le plus souvent l'objet d'un "copaiement" soit forfaitaire, soit proportionnel au prix de vente du produit. Le copaiement des médicaments prescrits s'applique en principe dans tous les États membres. Certains États membres (Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Italie, Irlande, Portugal) appliquent aussi un système de copaiement pour les soins dispensés par les spécialistes, moins fréquemment dans le cas des généralistes (Autriche, Belgique, France). Pour les patients hospitalisés, les copaiements sont la règle en Autriche, en Belgique, en Allemagne, au Luxembourg, au Portugal et en Suède. Le copaiement des soins dentaires peut atteindre 100 % dans certains États membres. (23)

Un autre élément structurant concerne les modalités de financement des prestataires de soins, en particulier des hôpitaux. Les pays européens utilisent une variété de mécanismes,

tels que la dotation globale, le paiement à l'activité (notamment via les groupes homogènes de patients ou DRG) ou encore des budgets négociés. Cette diversité reflète les stratégies nationales visant à concilier contrôle des coûts, qualité des soins et efficience du système. Les modes de financement des hôpitaux sont très variables d'un État membre à l'autre ; les principaux éléments en sont le prix de journée, la dotation globale et la tarification fondée sur le diagnostic clinique (*groupes homogènes de malades* ou *diagnosis-related groups*).

Au-delà des spécificités nationales, les systèmes de santé européens sont confrontés à des défis communs. Le vieillissement de la population, l'augmentation des maladies chroniques et les progrès technologiques contribuent à une croissance continue des dépenses de santé. Ces évolutions exercent une pression croissante sur les systèmes, qui doivent garantir un accès équitable aux soins tout en maîtrisant les coûts. Les réformes récentes tendent à renforcer l'efficience et la soutenabilité des systèmes. Les États cherchent notamment à améliorer la coordination des soins, à développer la prévention et à optimiser l'allocation des ressources. Parallèlement, la digitalisation et le partage des données de santé ouvrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité et la continuité des soins. D'un autre côté, de nouvelles perspectives se sont ouvertes qui sont susceptibles d'apporter des améliorations substantielles dans le domaine de la santé. La prévention des maladies et la promotion de la santé bénéficient d'un intérêt grandissant, les avancées cliniques favorisent une utilisation plus efficace et plus efficiente des ressources, et les informations relatives à la santé et aux soins de santé peuvent circuler plus rapidement.

e) Divergences et hétérogénéité des systèmes de santé européens

Dans le cadre de cette analyse des systèmes de santé européens et afin d'appuyer mes propos, il me parait essentiel de ne pas se limiter à une description des modèles organisationnels, mais également de mettre en évidence les points de divergence et d'hétérogénéité entre les pays. À ce titre, l'étude menée par Thomson et al. en 2024, publiée dans *The Lancet Regional Health Europe*, m'a permis d'évaluer la capacité des systèmes de santé européens à garantir une couverture effective et équitable. (24) - (25)

Définition Dépenses catastrophiques :

Les dépenses de santé catastrophiques correspondent aux paiements directs de santé (restes à charge) qu'un ménage doit assumer de sa poche, lorsque ceux-ci atteignent un niveau suffisamment élevé pour mettre en péril sa situation financière ou sa capacité à subvenir à ses besoins essentiels.
Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ces dépenses sont définies comme des dépenses de santé qui dépassent un certain seuil du revenu ou de la consommation du ménage, traduisant ainsi une difficulté financière significative. (24) - (25)

-

Les résultats de cette analyse mettent en évidence que les dépenses de santé restant à la charge des ménages constituent un facteur important de vulnérabilité financière dans l'ensemble des systèmes européens. Aucun pays n'échappe totalement à ce phénomène, bien

que son intensité varie fortement selon les contextes nationaux. Les dépenses dites catastrophiques, définies comme excédant 40 % de la capacité de paiement des ménages, concernent moins de 1 % des ménages dans les systèmes les plus protecteurs mais peuvent atteindre jusqu'à 20 % dans les systèmes les plus fragiles, avec une médiane d'environ 6 % à l'échelle des 40 pays étudiés. Les dépenses de santé appauvrissantes présentent une variabilité similaire, allant de moins de 1 % à 12 % des ménages, pour une médiane d'environ 3 %. Ces dépenses sont, de manière constante, concentrées dans les populations les plus vulnérables, en particulier les ménages à faibles revenus, révélant des inégalités persistantes de protection financière malgré la généralisation des dispositifs de couverture. Par ailleurs, les principaux postes responsables de ces difficultés financières sont les médicaments prescrits en ambulatoire, les dispositifs médicaux et les soins dentaires, soulignant que les obstacles financiers concernent également les soins primaires et courants.

Les différences observées entre les pays européens s'expliquent en grande partie par les caractéristiques structurelles des systèmes de santé. Le degré de couverture de la population constitue un déterminant central : les pays couvrant plus de 99 % de leur population présentent une incidence des dépenses catastrophiques environ trois fois plus faible que ceux dont la couverture est incomplète. Le mode d'ouverture des droits joue également un rôle important, les systèmes reposant sur des logiques contributives étant plus susceptibles de laisser certaines catégories de population partiellement ou totalement exclues.

Enfin, les politiques de copaiement et de reste à charge apparaissent comme un facteur déterminant, des niveaux élevés de participation financière étant associés à une augmentation des dépenses catastrophiques et des renoncements aux soins, en particulier pour les populations à faibles revenus. L'interprétation de ces résultats met en lumière un élément fondamental : la distinction entre couverture universelle et protection financière. Si la majorité des pays européens disposent d'une couverture quasi universelle sur le plan institutionnel, celle-ci ne garantit pas nécessairement une protection suffisante contre les risques financiers liés à la maladie

Perspective Française :

En France, le régime demeure essentiellement bismarckien**,** puisqu'il accorde un revenu de remplacement aux salariés privés d'emploi et est administré par les partenaires sociaux. L'évolution de son financement introduit néanmoins un principe d'inspiration beveridgienne**.** Les cotisations salariales ont été remplacées par le prélèvement d'une fraction de contributions sociales généralisée. Le régime d'assurance chômage n'est donc plus uniquement financé par les salariés et les employeurs, mais aussi par l'impôt. La coassurance est une autre forme de participation aux coûts, par laquelle l'assuré prend à sa charge une fraction de toutes ses dépenses de santé dans une proportion fixée d'avance.

Figure 5 : Organisation et financement du système de santé Français

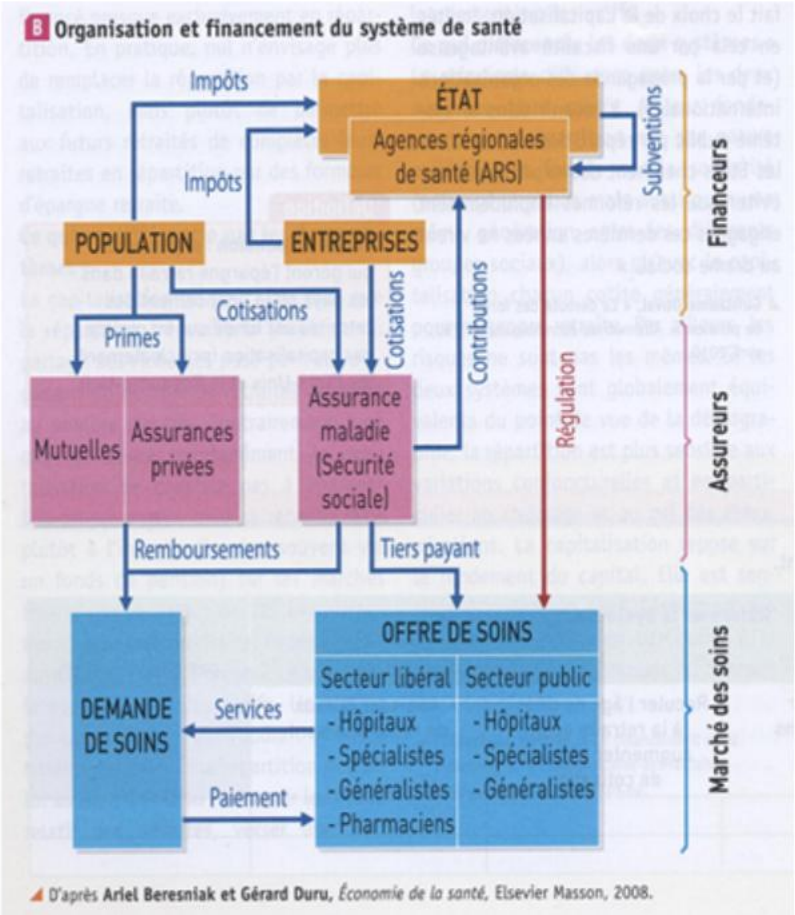


FIGURE 5 : LE SYSTEME FRANÇAIS DE SANTE. - SITE DE SEQUENCES-COUS-SES !

-

Malgré une grande diversité organisationnelle, les systèmes de santé européens partagent plusieurs caractéristiques fondamentales. Tous visent à garantir une couverture universelle ou quasi universelle, financée majoritairement par des ressources publiques, et à assurer l'accès aux soins sur la base des besoins plutôt que des capacités de paiement. Il est particulièrement difficile de comparer les dépenses de santé sur le plan international, car la fiabilité des comparaisons est tributaire de l'harmonisation des définitions et des méthodes de collecte. (26)

B. Le système de santé Américain, un système de santé pluraliste et décentralisé

f) Une organisation fragmentée et multi-acteurs structurée par une logique assurantielle

Le système de santé américain se distingue des systèmes européens par une organisation particulièrement fragmentée, reposant sur une combinaison de financements privés et publics, sans garantie de couverture universelle pour l'ensemble de la population. Contrairement à la plupart des pays européens, où la protection de la santé s'inscrit dans une

logique d'universalité, les États-Unis se sont historiquement développés autour d'un modèle d'assurance majoritairement liée à l'emploi, complété par des programmes publics ciblés. Ce système est souvent décrit comme un système mixte, dans lequel coexistent des assurances privées, des dispositifs publics et des paiements directs des patients.

Les États-Unis comptent plus de 330 millions d'habitants et est soutenue par l'un des systèmes de santé les plus complexes au monde, formé par des relations entremêlées entre prestataires, payeurs et patients soignés. Les assurances privées représentent la principale source de couverture, en particulier via les contrats collectifs proposés par les employeurs. En parallèle, plusieurs programmes publics structurent l'accès aux soins pour certaines catégories de population : Medicare couvre principalement les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que certaines personnes en situation de handicap ; Medicaid couvre les personnes à faibles revenus et varie selon les États ; le Children's Health Insurance Program (CHIP) complète Medicaid pour les enfants de familles aux revenus modestes. Malgré les extensions introduites par *l'Affordable Care Act,* une partie de la population reste non assurée ou sous-assurée, ce qui constitue l'une des spécificités majeures du modèle américain.
(27) – (28)

Le Département américain de la santé et des services sociaux (HHS) :

Le Département américain de la Santé et des Services sociaux (HHS) est responsable de la protection de la santé et de la fourniture des services humains essentiels pour tous les Américains. Plusieurs agences fonctionnent sous le HHS, comme indiqué ci-dessous. Le HHS et les départements de santé au niveau des États sont responsables de l'élaboration et de la supervision de la mise en œuvre des politiques de santé, ainsi qu'en gérant une grande partie des dépenses de santé via les systèmes appelés Medicare & Medicaid Services. Cependant, il n'existe pas de cible stricte pour les dépenses de santé fédérales ou étatiques.

L'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) présente le système américain comme une organisation influencée par plusieurs catégories d'acteurs : les pouvoirs publics, les agences de régulation, les financeurs, les prestataires, l'industrie et les patients eux-mêmes.

Figure 6 : Flux financier du système de santé américain

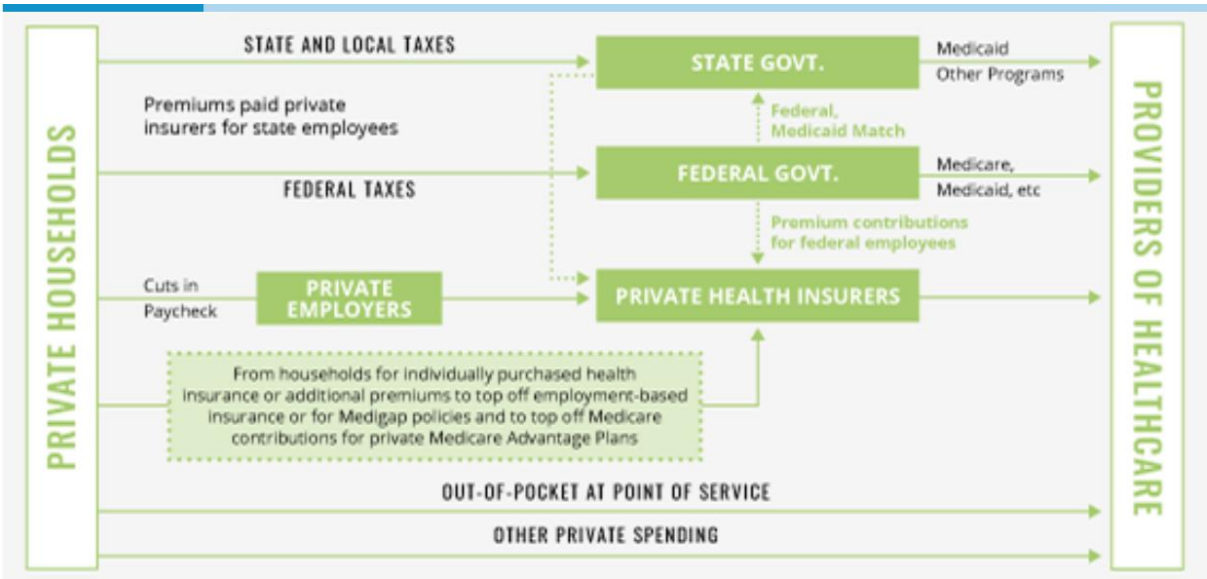


FIGURE 6 : ISPOR - APERÇU DU SYSTEME DE SANTE AMERICAIN - CONTEXTE

Au niveau public, le HHS supervise plusieurs agences fédérales qui orientent les politiques de santé, financent une partie importante des soins et encadrent la sécurité sanitaire. Parmi elles, Medicare & Medicaid Services occupent une place majeure, car ils gèrent les principaux programmes publics de couverture et influencent fortement les règles de remboursement. La FDA intervient dans l'évaluation et l'autorisation des médicaments, des produits biologiques, des diagnostics et des dispositifs médicaux, ce qui lui confère un rôle essentiel dans l'accès à l'innovation. D'autres agences, comme les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ou les National Institutes of Health (NIH), influencent également le système par la santé publique, la production de connaissances, la recherche biomédicale et l'évaluation de la qualité des soins. Le système américain est aussi marqué par une forte décentralisation. Les États fédérés jouent un rôle majeur dans la mise en œuvre des politiques de santé, notamment à travers Medicaid, dont les modalités varient selon les États. Les départements de santé des États participent à la supervision locale des politiques sanitaires et à l'organisation de certains services. Cette décentralisation contribue à l'hétérogénéité du système américain, car l'accès aux soins, l'éligibilité aux programmes publics et le niveau de couverture peuvent différer sensiblement d'un territoire à l'autre.

Les financeurs :

Les financeurs constituent une autre catégorie décisive. Dans le contexte américain, un « payeur » désigne un acteur qui finance ou rembourse les soins. Il peut s'agir d'un assureur privé, d'un programme public ou, dans certains cas, directement du patient. Les assurances privées occupent une place très importante puisqu'elles couvrent une grande partie de la population, souvent via l'employeur. Les programmes publics, comme Medicare et Medicaid, assurent la couverture des personnes âgées, de certaines personnes handicapées et des populations à faibles revenus. Les décisions prises par ces payeurs en matière de remboursement, de couverture, de conditions d'accès ou de négociation des prix influencent directement le parcours de soins.

Les prestataires de soins sont également des acteurs influents. Ce terme désigne les structures et professionnels qui délivrent effectivement les soins : hôpitaux, cliniques, médecins, centres ambulatoires, laboratoires et pharmacies. Dans le système américain, ces prestataires participent non seulement à la délivrance des soins, mais aussi à la structuration économique du système, puisqu'ils négocient avec les assureurs, fixent certains prix et influencent l'offre disponible. Le mode de rémunération des hôpitaux et des médecins, souvent basé sur des mécanismes distincts, contribue à la complexité générale du système.

Autres influences :

L'industrie de santé exerce elle aussi une influence importante. Elle comprend les entreprises pharmaceutiques, les fabricants de dispositifs médicaux, les sociétés de biotechnologies et les industriels du diagnostic. Ces acteurs jouent un rôle central dans le développement des innovations thérapeutiques, mais interviennent aussi dans les négociations de prix, les stratégies d'accès au marché et les interactions avec les autorités réglementaires. Dans le cas des médicaments, le parcours décisionnel passe par des étapes réglementaires précises, notamment les demandes d'autorisation auprès de la FDA, comme les NDA pour les petites molécules ou les BLA pour les produits biologiques.

Les patients et les employeurs influencent également le fonctionnement du système. Les employeurs jouent un rôle déterminant puisqu'ils financent souvent les assurances santé de leurs salariés. Les patients, quant à eux, interviennent à travers leurs choix d'assurance, leur recours aux soins et leur exposition directe aux restes à charge. Dans le système américain, la participation financière des patients reste importante, ce qui signifie qu'ils sont non seulement bénéficiaires du système mais aussi financeurs partiels de celui-ci.

Ainsi, le système américain se caractérise par une gouvernance multi-acteurs, fragmentée et fortement interdépendante. Cette organisation favorise la capacité d'innovation, mais elle contribue également à la complexité administrative et aux inégalités d'accès qui distinguent le modèle américain des systèmes plus centralisés ou plus universels.

Les couvertures sociales :

Le système américain prévoit une couverture de base, couvrant les gros risques pour les personnes âgées et les plus démunis.
Deux systèmes d'Assurance Maladie obligatoire sont financés par l'impôt et les cotisations :

Medicare : (21% de la population américaine) est un programme national d'assurance maladie à payeur unique qui a débuté en 1966. Ce programme provient des taxes sur les salaires, primes, surtaxes des bénéficiaires et Recettes fédérales générales. Elle offre principalement une assurance santé aux Américains âgés de 65 ans et plus. La couverture d'assurance via Medicare est aussi offerte aux jeunes atteint d'handicap, aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, ou patients souffrant d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou transplantation. La couverture de Medicare est divisée en 4 parties, de A à D. Traditionnellement, Les plans Medicare (A, B et D) ne comporte pas de plafond de dépenses à la charge de votre poche. (29)-(30)

- Medicare A : concerne les frais d'hospitalisations, les soins infirmiers.
- Medicare B : concerne les services médicaux ambulatoires fournis par les médecins. Les équipements médicaux durables (durable medical equipment, DME), tels que les matériels de dépistage du diabète, sont également couverts par ces plans. Certains médicaments peuvent aussi être pris en charge par Medicare Part B ; il s'agit généralement de traitements nécessitant l'intervention d'un médecin pour leur administration, comme la chimiothérapie, les médicaments immunosuppresseurs ou encore les traitements de dialyse.
- Medicare C : également appelée Medicare Advantage (MA)**,** plans complémentaires Medicare ou Medigap, cette couverture constitue une alternative. Elle permet aux patients de choisir des plans privés offrant au moins les mêmes prestations que les Parties A et B. Ces plans incluent un plafond annuel des dépenses restant à la charge du patient, ce qui n'est pas le cas des parties A et B.
- Medicare D : concerne la couverture des médicaments sur prescription. Cette couverture repose sur une structure de prestations standardisée applicable à tous les bénéficiaires. *La Figure 8 ci-dessous présente une ventilation détaillée des coûts des plans Medicare Part D en 2019.*

Figure 7 : Medicare Partie D : Paramètre des bénéfices

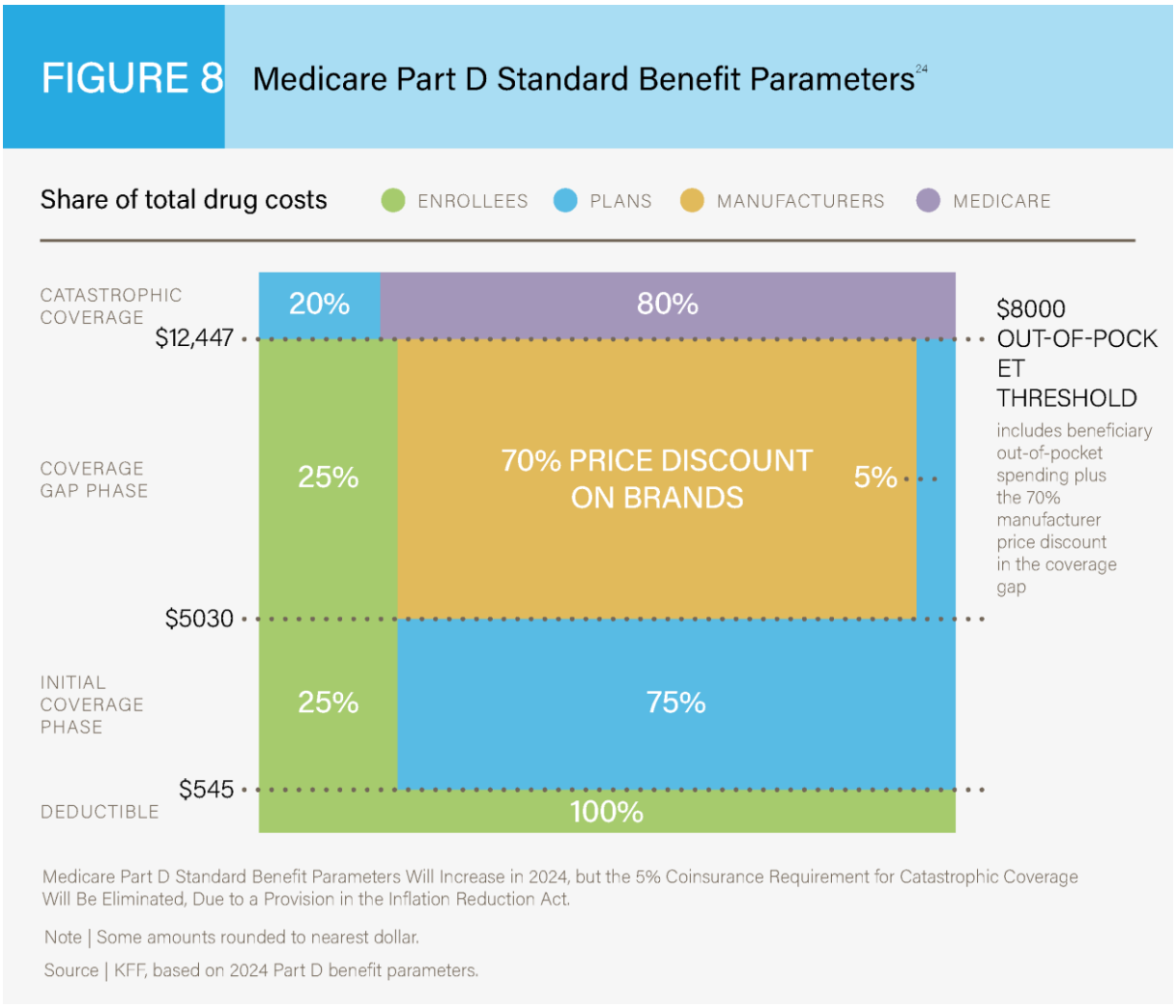


FIGURE 7 : ISPOR - US HEALTHCARE SYSTEM OVERVIEW - DECISION MAKERS AND INFLUENCERS

Medicaid pour les familles aux faibles ressources (11% de la population) est un programme fédéral qui offre une couverture d'assurance santé aux familles à faibles revenus, y compris les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées et les personnes en situation de handicap. Il est financé conjointement par le gouvernement fédéral et les États. Chaque État gère son propre programme Medicaid conformément à la réglementation fédérale. Les règles fédérales générales offrent aux États une grande flexibilité dans la création et la mise en œuvre de leurs programmes. L'éligibilité et les prestations à Medicaid peuvent donc varier souvent considérablement d'un État à l'autre. (31)

Figure 8 : Comparaison et résumé des système Medicare & Medicaid

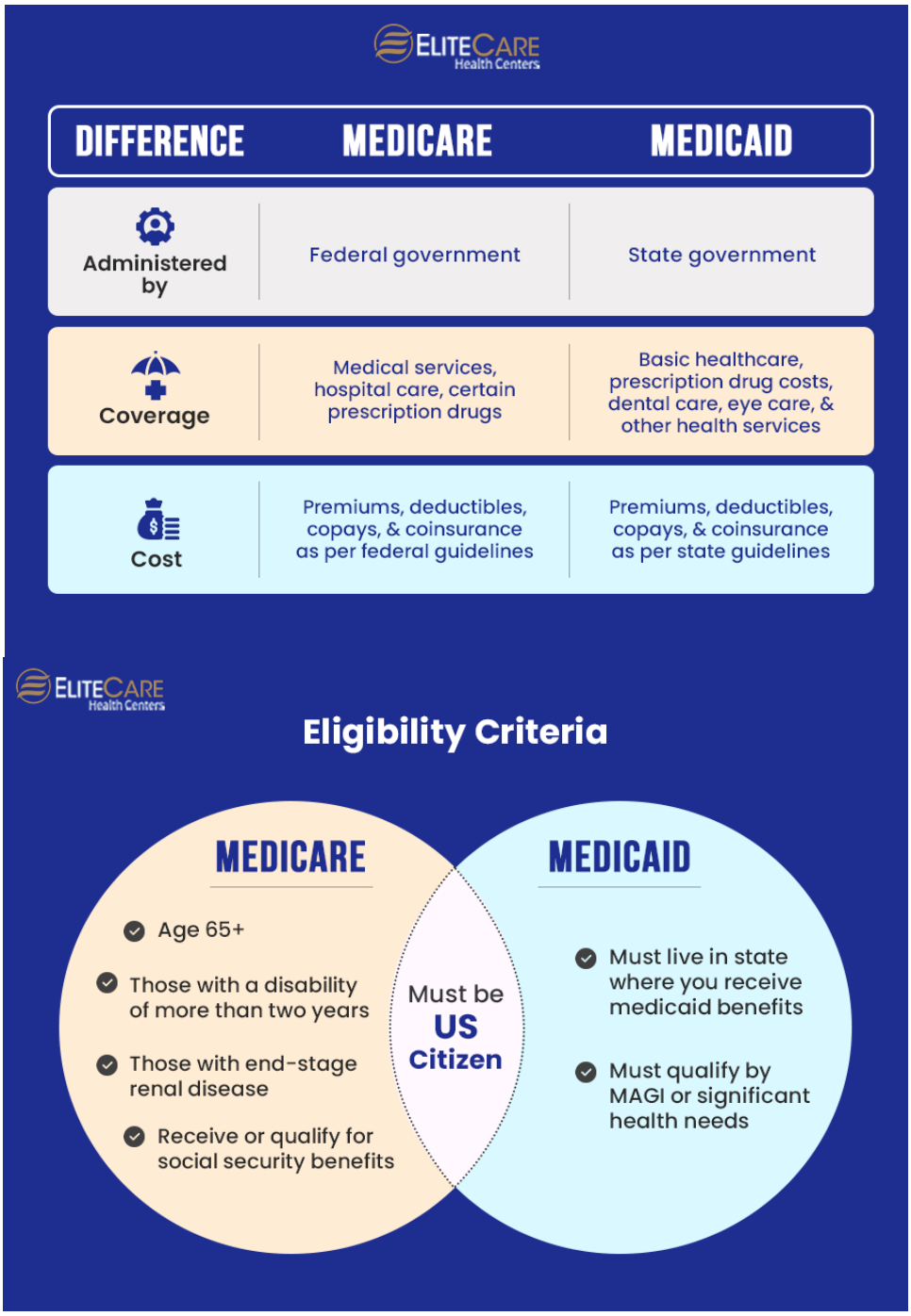


FIGURE 8 : THE DIFFERENCE BETWEEN MEDICARE AND MEDICAID | ELITECARE HC

En parallèle, le remboursement des soins pédiatriques dépend du type d'assurance détenue par la famille de l'enfant. Les enfants couverts par Medicaid ou CHIP bénéficient généralement d'une prise en charge complète des soins essentiels, y compris les hospitalisations, les consultations, les vaccins, et certains traitements spécialisés.
Cependant, les enfants couverts par des assurances privées peuvent faire face à des franchises élevées, des plafonds de remboursement, ou des refus de prise en charge pour certains traitements jugés expérimentaux ou non essentiels. Cela est particulièrement problématique en oncologie pédiatrique, où les traitements sont souvent coûteux et innovants.
CHIP offre une couverture santé à faible coût aux enfants de familles qui gagnent trop pour y avoir droit Medicaid. Dans certains États, le CHIP couvre également les femmes enceintes.

Les soins aux Etats-Unis sont organisés en majeure partie autour de réseaux intégrés. Ce sont des compagnies privées, à la recherche de solutions pour faire face aux difficultés croissantes de financement.

Les managed care organizations (MCO) et les preferred provided organization (PPO):

Les managed care organizations (MCO), modèle dominant, sont des réseaux de soins coordonnés mis en place pour répondre aux préoccupations des employeurs face au coût de l'Assurance maladie et qui cumulent des fonctions d'assurance et de soins. Ils sont basés sur un partenariat entre financeurs et fournisseurs de soins, qui permet d'allouer les ressources de façon optimale. Les professionnels de santé concernés offrent ainsi des tarifs préférentiels en échange d'une fidélisation des clients. Les assurés membres de ces réseaux sont encouragés à consulter parmi ces professionnels conventionnés et l'accès aux soins spécialisés est souvent filtré par le médecin de famille, pour des raisons de maîtrise des dépenses.
Plus le choix du praticien est souple au sein du MCO, plus ils sont coûteux pour l'assuré. Certaines pratiques de ces organismes sont à souligner : le rassemblement dans un même lieu de professionnels pluridisciplinaires, l'importance particulière donnée aux soins préventifs ou encore l'intégration des réseaux spécialisés dans des maladies spécifiques.
La coordination des soins et la prévention sont vues comme des solutions pour améliorer l'efficacité et la qualité du système de soins.

Les Preferred Provided Organization (PPO) ont aujourd'hui prix l'avantage en raison de leur souplesse et de la plus grande liberté laisse aux patients.
Ce sont des compagnies d'assurance santé privées qui fournissent aux salariés, par le biais de la société qui les emploie, des prestations et remboursement « comparables » au système français, à la condition que le malade se réfère aux praticiens et hôpitaux du réseau défini par la compagnie.
Les professionnels de santé du réseau ont conclu un accord d'honoraires négociés avec la compagnie d'assurance.

Dans ce contexte marqué par une forte segmentation des acteurs et des modes de financement, l'accès aux soins ne dépend pas uniquement de l'innovation ou de l'organisation du système, mais aussi des conditions d'intégration des traitements dans les circuits de remboursement. Ainsi, les caractéristiques structurelles du système américain participent directement à façonner des inégalités d'accès, notamment pour les médicaments innovants. Cette réalité conduit à s'interroger plus précisément sur les mécanismes d'accès au marché et les disparités qu'ils génèrent.

g) Un système performant en innovation mais marqué par des inégalités d'accès et un coût élevé

Sur le plan du financement, les États-Unis se caractérisent par un niveau de dépense de santé sans équivalent parmi les pays à revenu élevé. Les comparaisons internationales montrent que les États-Unis dépensent nettement plus par habitant que les autres pays développés. (Voir image et source ci-dessous)

Figure 9 : Dépenses de santé par habitant en 2024 dans certains pays à fortes dépenses

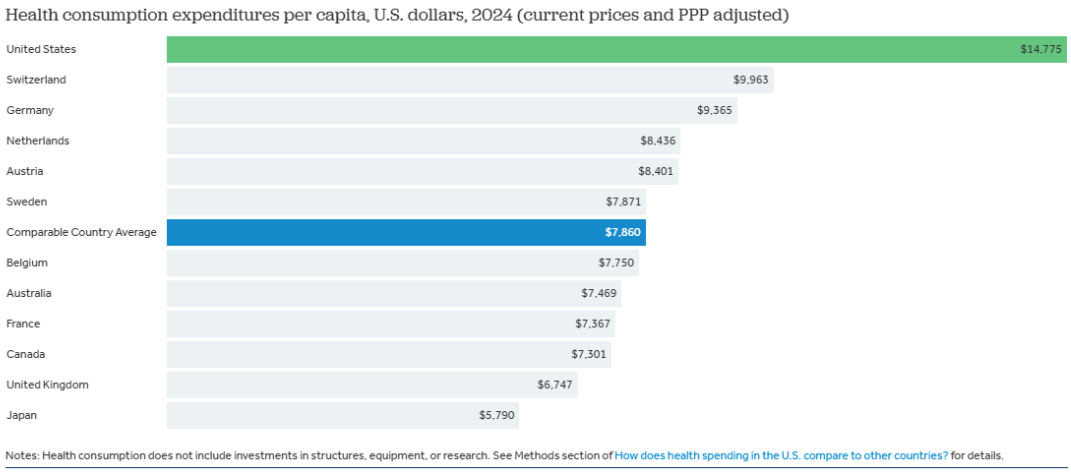
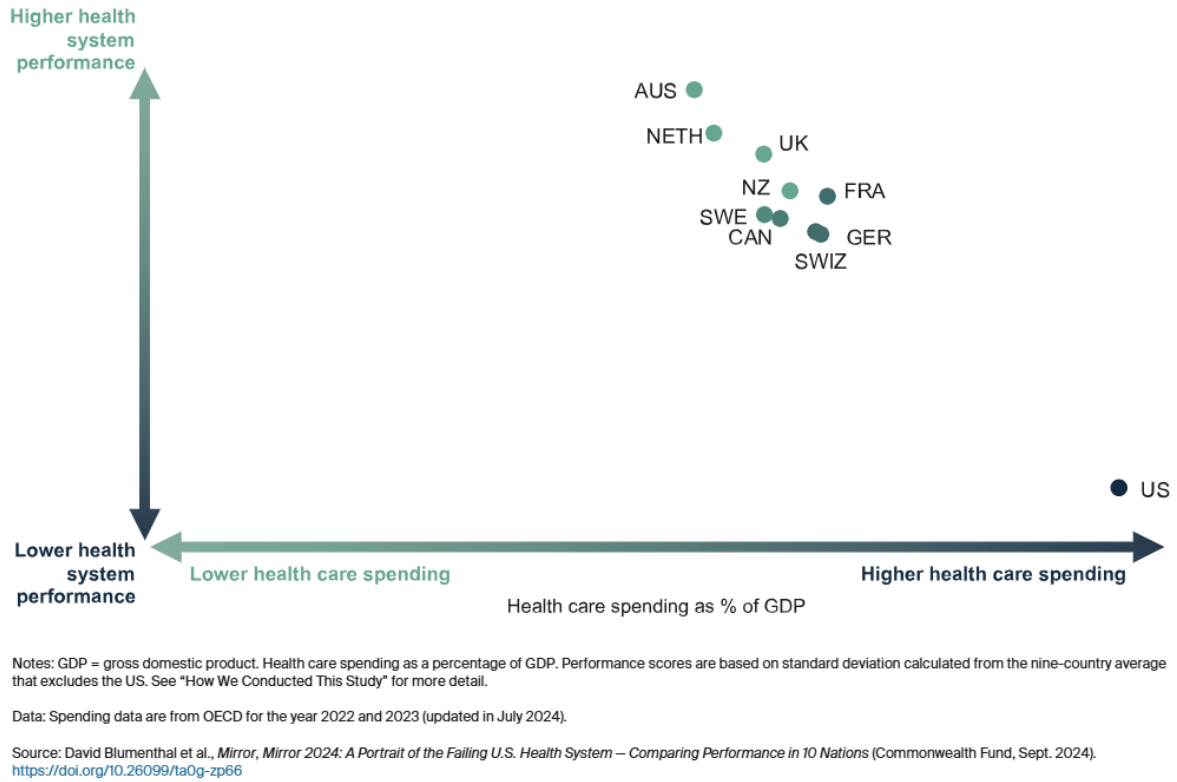


FIGURE 9 : HOW DOES HEALTH SPENDING IN THE U.S. COMPARE TO OTHER COUNTRIES? - PETERSON-KFF HEALTH SYSTEM TRACKER

De plus, le Health System Tracker indique qu'en 2024, les dépenses de santé par habitant atteignaient environ 14 775 dollars aux États-Unis, soit presque le double de la moyenne observée dans des pays comparables à haut revenu. Cette situation est également confirmée par les rapports de l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), qui positionnent systématiquement les États-Unis comme le pays à plus forte dépense de santé rapportée au PIB et par habitant. Cette dépense élevée ne s'explique pas principalement par une plus grande utilisation des soins, mais davantage par des prix plus élevés. Les analyses comparatives montrent que les États-Unis n'utilisent pas nécessairement davantage de services que les autres pays à haut revenu, mais que les coûts unitaires des consultations, hospitalisations, actes techniques et médicaments sont sensiblement plus élevés. Le Peterson Foundation comme le Commonwealth Fund soulignent que cette inflation des coûts tient notamment à la fragmentation du système, à la faible régulation des prix, à la puissance de négociation variable des assureurs et au poids important des charges administratives. (32) – (33)

Sur le plan de la performance, plusieurs études comparatives internationales montrent un décalage important entre les ressources mobilisées et les résultats obtenus. Le *Commonwealth Fund* met en évidence que, malgré des dépenses très supérieures à celles des autres pays riches, les États-Unis affichent des résultats plus faibles sur plusieurs indicateurs de santé : espérance de vie plus basse, mortalité évitable plus élevée, accès plus inégal aux soins et poids plus important des barrières financières. Le rapport *Mirror, Mirror 2024* conclut ainsi que le système américain se singularise par une performance globale inférieure à celle des autres pays comparés, en particulier sur les dimensions d'accès, d'équité et de résultats de santé. (Voir Figure 24) (34) - (35)

Figure 10 : Dépenses de santé par habitant en 2024 dans certains pays à fortes dépenses



Notes: GDP = gross domestic product. Health care spending as a percentage of GDP. Performance scores are based on standard deviation calculated from the nine-country average that excludes the US. See "How We Conducted This Study" for more detail.

Data: Spending data are from OECD for the year 2022 and 2023 (updated in July 2024).

Source: David Blumenthal et al., *Mirror, Mirror 2024: A Portrait of the Failing U.S. Health System – Comparing Performance in 10 Nations* (Commonwealth Fund, Sept. 2024). https://doi.org/10.26099/ta0g-zp66

FIGURE 10 : HEALTH CARE BY COUNTRY 2024 REPORT | COMMONWEALTH FUND

L'équité d'accès constitue en effet l'un des principaux points de fragilité du modèle américain. L'absence de couverture universelle complète, les écarts entre États dans l'application des programmes publics et le poids des restes à charge exposent certaines populations à des difficultés importantes d'accès aux soins. Le *Commonwealth Fund* souligne que les populations à faibles revenus, les minorités racisées, les habitants des zones rurales et les personnes insuffisamment assurées sont particulièrement exposés aux obstacles financiers, aux retards de prise en charge et à une qualité de soins plus hétérogène. (34)

Dans le même temps, le modèle américain présente aussi certains atouts, qui expliquent son influence internationale. Il est étroitement articulé à l'innovation technologique, à la recherche clinique et au développement rapide de nouvelles thérapeutiques. Les centres hospitalo-universitaires, les réseaux académiques et les industriels du médicament occupent une place importante dans la structuration de l'offre de soins, notamment dans les domaines à forte intensité technologique comme l'oncologie, la chirurgie de pointe ou la médecine de précision. Cette dynamique permet souvent une diffusion rapide des innovations, mais au prix d'un accès inégal selon le niveau de couverture assurantielle et la localisation géographique. Par exemple, les Etats-Unis investissent fortement dans l'innovation médicale, des vaccins à ARNm à l'intelligence artificielle (IA) dans le diagnostic médical et la gestion des soins. En 2024, les Etats-Unis détenaient le plus grand marché pharmaceutique national,

représentant environ 53% du marché mondial des médicaments pharmaceutiques sur ordonnance. (34) – (36)

En conclusion, le système de santé américain peut être décrit comme un modèle à la fois très performant sur le plan de la capacité d'innovation et particulièrement vulnérable sur le plan de l'équité. Il combine une forte sophistication organisationnelle, des investissements massifs et une grande capacité d'intégration des innovations thérapeutiques, mais reste marqué par une fragmentation structurelle, un poids important des mécanismes de marché et des inégalités persistantes d'accès aux soins. Cette configuration en fait un contrepoint particulièrement pertinent aux systèmes européens, dans lesquels les logiques de couverture universelle et de régulation publique occupent une place plus centrale.

III. Oncologie pédiatrique : épidémiologie, caractéristiques et prise en charge

III. Oncologie pédiatrique : épidémiologie, caractéristiques et prise en charge *41*

F. Épidémiologie des cancers pédiatriques : distribution, spécificités et déterminants pédiatriques **41**
h) Epidémiologie des cancers pédiatriques en Europe 46
i) Épidémiologie des cancers pédiatriques aux Etats-Unis 49
j) Facteurs de risque et déterminants des cancers pédiatriques 57

G. Stratégies thérapeutiques en Oncologie pédiatrique **58**
k) Rôle et place des médicaments essentiels en oncologie pédiatrique 58
l) Organisation des lignes de traitement en Europe 63
m) Organisation des lignes de traitement Américaine 68

L'épidémiologie des cancers pédiatriques vise à décrire leur fréquence, leur répartition et leur évolution au sein des populations, ainsi que leurs déterminants et leurs conséquences en santé publique. De manière générale, elle correspond à l'étude de la distribution des maladies et de leurs facteurs de risque dans une population donnée.

L'analyse épidémiologique repose sur plusieurs indicateurs essentiels : l'incidence (nombre de nouveaux cas), la mortalité, la survie (notamment à 5 ans) et la prévalence, qui permettent de mesurer le fardeau de la maladie.
Ces données sont principalement issues de registres de cancer populationnels, qui assurent la collecte systématique des cas et constituent un outil central pour la surveillance, la recherche et l'évaluation des politiques de santé.

F. Épidémiologie des cancers pédiatriques : distribution, spécificités et déterminants pédiatriques

Les cancers pédiatriques se distinguent par leur grande hétérogénéité et leur rareté individuelle, constituant un ensemble de maladies rares aux caractéristiques spécifiques. Les cancers pédiatriques regroupent plus de 60 types de cancers différents, classés selon

l'International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Ils représentent moins de 1 % de l'ensemble de tous les cancers. Ces cancers sont des maladies particulières qui se distinguent très fortement de ceux de l'adulte : leur caractéristiques physiopathologiques, les symptômes qui les accompagnent mais également les traitements et leurs chances de guérisons sont différents. (37)

En Europe comme aux Etats-Unis, la répartition des cancers pédiatriques est dominée par quelques grands groupes, bien que chacun d'eux reste relativement rare individuellement.

Chez les enfants, les cancers les plus fréquents sont :

- Les leucémies, qui représentent environ 30-35% des cancers pédiatriques
- Les tumeurs du système nerveux central (SNC), environ 20 à 25%
- Les lymphomes, environ 10-15%.

(38) – (39) – (40)

Figure 11 : Incidence des cancers pédiatriques par type de tumeur (0-19 ans)

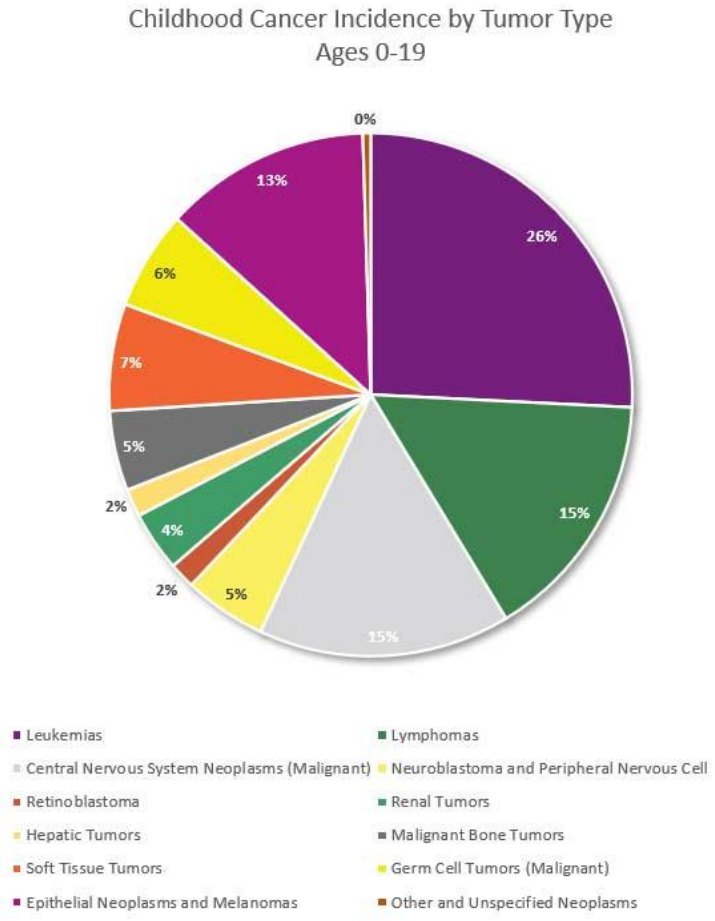


FIGURE 11: HTTPS://WWW.CAC2.ORG/CHIL UPDATED CHILDHOOD CANCER FACT LIBRARY - CAC2DHOOD-CANCER-FACT-LIBRARY/

Les cancers pédiatriques sont des maladies rares, mais leur poids sanitaire est majeur car ils constituent l'une des principales causes de décès par maladie chez l'enfant et l'adolescent dans les pays à haut revenu. A l'échelle mondiale l'incidence moyenne annuelle est estimée à environ 150 cas par million chez les enfants de moins de 15 ans et à environ 200 cas par million chez les adolescents de 15 à 19 ans, avec des taux généralement plus élevés en Amérique du Nord et en Europe que dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces écarts ne reflètent pas uniquement des différences biologiques : ils s'expliquent aussi par la qualité du diagnostic, la complétude des registres, les classifications utilisées et l'existence de cause concurrentes de décès dans certains pays. (41) – (42)

Figure 12 : Incidence et taux de mortalité des cancers pédiatriques chez les enfants (0-14 ans) et adolescents (15-19 ans) par continent en 2022.

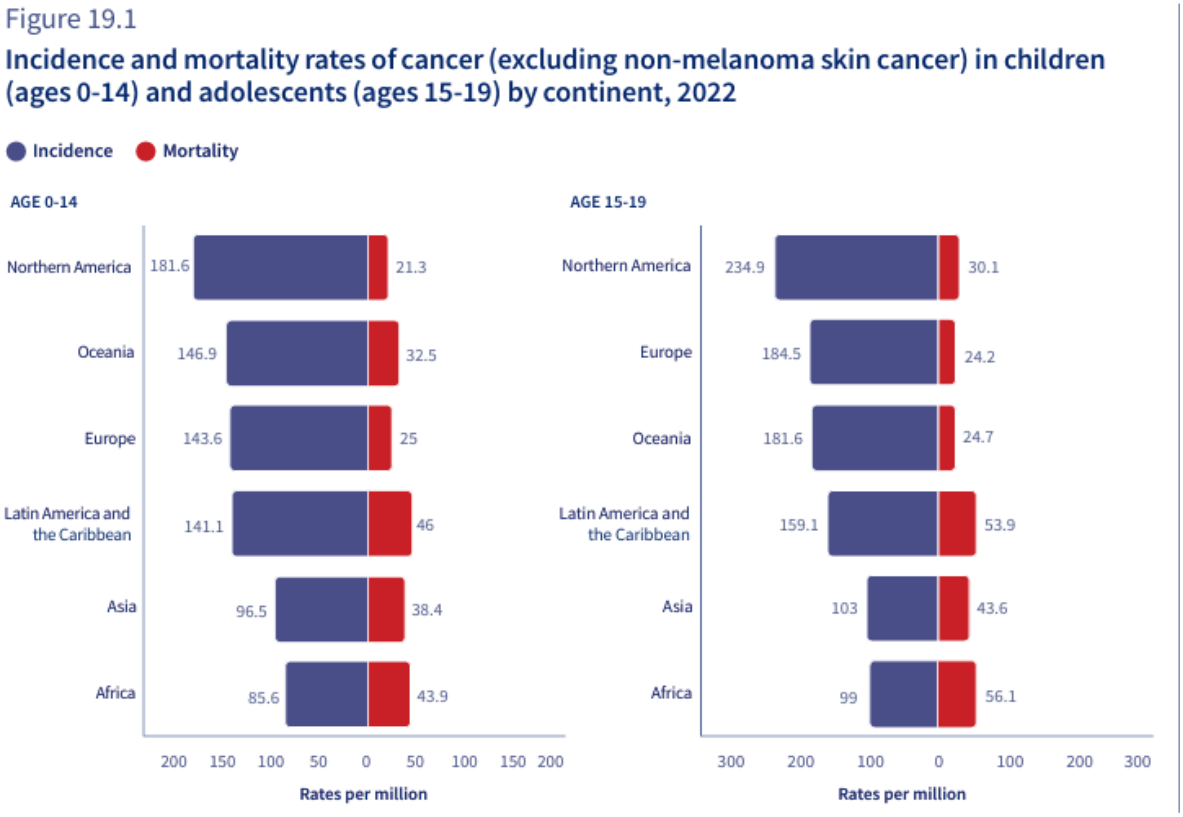


FIGURE 12 : GRAPHIQUE TIRE DU RAPPORT DE « THE AMERICAN CANCER SOCIETY » - PARTIE 19 : LES CANCERS PEDIATRIQUES.

L'interprétation des comparaisons internationales doit rester prudente. Dans les pays à ressources limitées, la sous-détection de certains cancers contribue à une sous-estimation de l'incidence. A l'inverse, les pays disposant de registres populationnels solides et d'outils

diagnostiques performants tendent à rapport des incidences plus élevées, en partie parce qu'ils identifient davantage de cas.

Cette différence ne reflète toutefois pas nécessairement un risque biologique plus élevé dans ces populations. Et à l'inverse, les travaux issus du *Global Burden of Disease* et des analyses internationales récentes indiquent que les régions à faible niveau de développement présentent paradoxalement les taux de mortalité les plus élevés et les charges de morbidité les plus importantes, malgré une incidence apparente plus faible. Cette situation reflète des difficultés structurelles majeures, notamment le diagnostic tardif, l'accès limité aux traitements et la fragmentation des systèmes de soins. (43)

Figure 13 : Relation entre les taux d'années de vie ajustées par handicap / Disability-Adjusted Life Year (DALYs) standardisés selon l'âge et la variation annuelle moyenne en pourcentage des cancers infantiles à travers les indices sociodémographique (SDI) et la base de donnée Global Burden of Diseases (GBD), les deux sexes combinés, 2021.

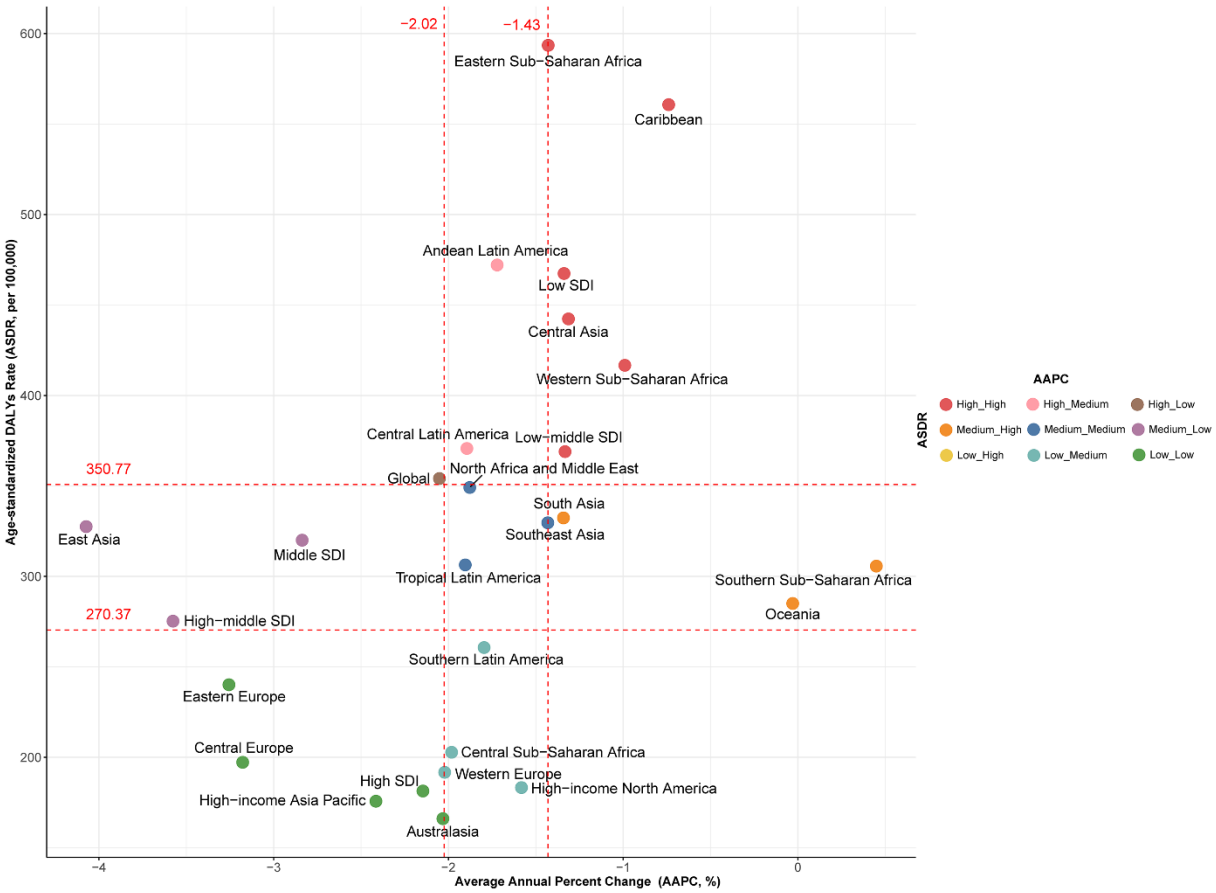


Figure 13: Childhood cancer burden and health inequality: A systematic analysis from the Global Burden of Diseases Study 2021 | PLOS One
Ce graphique en nuage de points illustre la correlation entre le taux standardise de DALYs (ASDR) et le taux de variation annuel moyen (AAPC) des cancers pediatriques en 2021, pour 21 regions du Global Burden of Disease (GBD) et cinq niveaux de SDI (Indice sociodemographique).

Les lignes verticales rouges en pointille representent les quantiles a 1/3 et 2/3 de l'AAPC, tandis que les lignes horizontales rouges en pointille indiquent les quantiles a 1/3 et 2/3 de l'ASDR.
Chaque point correspond a une region ou a un niveau de SDI, et les categories codees par couleur refletent neuf combinaisons possibles des classifications ASDR et AAPC : Low_Low, Low_Medium, Low_High, Medium_Low, Medium_Medium, Medium_High, High_Low, High_Medium et High_High.
Les regions situees dans le quadrant superieur droit (par exemple High_High) presentent a la fois un taux eleve de DALYs standardise sur l'age et un taux eleve d'augmentation annuelle moyenne, ce qui indique une charge importante des cancers pediatriques ainsi qu'une augmentation de cette charge au fil du temps.
À l'inverse, les regions situees dans le quadrant inferieur gauche (par exemple Low_Low) presentent des valeurs faibles d'ASDR et d'AAPC, refletant une charge plus faible des cancers pediatriques et une evolution plus lente des DALYs dans le temps.
DALYs = annees de vie ajustees sur l'incapacite ; AAPC = taux de variation annuel moyen ; ASDR = taux standardise de DALYs ; SDI = indice sociodemographique ; GBD = Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study.

A l'échelle mondiale, les données les plus récentes confirment ainsi l'existence d'un gradient socio-économique marqué dans l'épidémiologie des cancers pédiatriques. Les pays à revenu élevé présentent des incidences plus élevées mais une meilleure survie. Les pays à revenu faible ou intermédiaire présentent des incidences sous-estimées mais une mortalité beaucoup plus importante. (43)

Ces observations mettent en évidence un point essentiel pour l'analyse épidémiologique : les variations internationales de l'incidence des cancers pédiatriques traduisent autant des différences réelles d'exposition et de facteurs de risque que des inégalités dans la capacité des systèmes de santé à diagnostiquer et enregistrer la maladie.

Méthodologie :

Je me permets de faire ici un point sur l'utilisation des indicateurs standardisé que l'on étudie dans cette thèse.
Ils permettent de comparer les données entre populations et au cours du temps. Parmi ces indicateurs, les taux d'incidence et de mortalité sont généralement exprimés sous forme de taux pour une population standardisée (par exemple pour 100 000 ou 1 000 000 enfants), afin d'estimer le risque moyen de développer ou de décéder d'un cancer au sein d'une population donnée.
Toutefois, la comparaison directe des taux bruts entre différentes populations peut être biaisée par des différences dans leur structure démographique, notamment en termes d'âge. L'âge étant un facteur déterminant du risque de cancer, les analyses épidémiologiques utilisent fréquemment des taux ajustés à l'âge (age-standardized rates). Ces taux correspondent à des moyennes pondérées des taux spécifiques par âge, calculées à partir d'une population de référence standardisée. (44)

La standardisation permet ainsi de comparer de manière pertinente des populations présentant des structures d'âge différentes ou d'analyser des tendances temporelles sans l'effet de confusion lié au vieillissement ou à la modification de la distribution d'âge.

Dans le contexte des cancers pédiatriques, bien que les populations étudiées soient relativement homogènes en termes d'âge comparées aux populations adultes, la standardisation reste essentielle pour :

- Comparer les données entre régions (par exemple Europe vs États-Unis),
- Analyser les évolutions temporelles de l'incidence,

- Harmoniser les données issues de différents registres nationaux.

Les données utilisées en épidémiologie des cancers pédiatriques proviennent principalement de registres nationaux ou internationaux, tels que le *European Cancer Information System* (ECIS) en Europe ou les programmes *SEER et US Cancer Statistics* aux États-Unis. Ces systèmes de surveillance permettent de produire des indicateurs comparables à l'échelle internationale et d'identifier les variations géographiques et temporelles du fardeau des cancers pédiatriques. (45)- (46)

h) Epidémiologie des cancers pédiatriques en Europe

Les cancers pédiatriques représentent en Europe un fardeau important.

Tous rares individuellement, les cancers pédiatriques constituent ensemble la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus d'un an en Europe et contribuent à la morbidité tout au long de la vie chez les survivants.
Cette situation s'explique par la diminution importante des autres causes de mortalités infantile, notamment les maladies infectieuses et certaines pathologies aiguës, qui ont fortement reculé au cours des dernières décennies.

Selon *l'European Cancer Inequalities Registry* (ECIR), environ 14 000 enfants âgés de 0 à 14 ans ont été diagnostiqués d'un cancer en 2022 en Europe, et environ 2 000 décès pédiatriques par cancer surviennent chaque année. Plus de 81% des enfants atteints survivent, mais ces survivant restent exposés à des conséquences physiques, psychologiques et sociales à long termes. (47)

Chez les enfants de moins de 15 ans, les cancers pédiatriques en Europe présentent une distribution relativement homogène, dominée par quelques grands groupes tumoraux. Les leucémies constituent le type de cancer le plus fréquent, suivies des tumeurs du système nerveux central (SNC), puis des lymphomes, comme le confirment les données issues des registres européens de cancer, notamment l'ECIR et le système ECIS. (47) – (48)

Les données européennes récentes indiquent que les leucémies représentent environ 30 à 35 % des cancers pédiatriques, les tumeurs du SNC environ 20 à 25 %, et les lymphomes autour de 10 à 15 %, confirmant la prédominance de ces trois groupes dans l'épidémiologie pédiatrique européenne. (48)

Figure 14 : Distribution estimée des nouveaux cas de cancer (a) et des décès par cancer (b) en 2022 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, selon les groupes de cancers, dans l'Union européenne (UE-27) ainsi qu'en Norvège et en Islande.

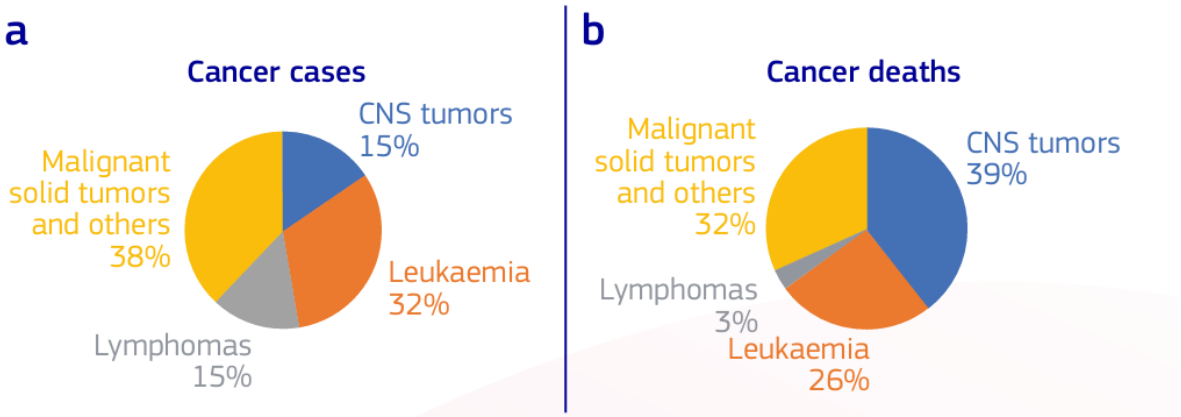


Figure 14 : ECIR-inequalities-factsheet-childhood-cancer-Dec2023.pdf

Au-delà de ces principaux cancers, l'oncologie pédiatrique regroupe un ensemble large de pathologies rares et hétérogènes, incluant notamment les tumeurs embryonnaires (neuroblastomes, tumeurs de Wilms, rétinoblastomes), les sarcomes des tissus mous, les tumeurs osseuses et les tumeurs germinales. Ces entités, bien que moins fréquentes individuellement, contribuent à la complexité de la prise en charge en raison de leur diversité biologique et clinique. (49)

Une proportion significative des cancers de l'enfant correspond à des tumeurs embryonnaires, qui se développent à partir de tissus immatures en cours de différenciation. Ces tumeurs sont particulièrement fréquentes chez les jeunes enfants, en particulier avant l'âge de 5 ans, ce qui souligne le lien étroit entre développement embryologique et oncogenèse pédiatrique. (50)

Cependant, cette distribution évolue de manière marquée avec l'âge. Chez les adolescents (15–19 ans), le profil épidémiologique devient plus diversifié et se rapproche progressivement de celui de l'adulte. Les lymphomes deviennent plus fréquents, de même que les tumeurs germinales et certains cancers épithéliaux, tandis que la proportion de leucémies tend à diminuer. (50)

Les causes de cancers les plus répandus chez les enfants et les adolescents ne sont pas entièrement comprises. Des inégalités géographiques dans les cancers infantiles existent en Europe. Par exemple, le fardeau du cancer varie considérablement selon les pays et des différences peuvent même être observées au sein des pays au niveau régional.
Les données européennes mettent également en évidence des inégalités géographiques importantes. La charge de la maladie, l'accès aux médicaments anticancéreux essentiels, la participation aux essais cliniques et les taux de survie varient notablement entre pays et régions.

Figure 15 : Impact du Cancer en Europe

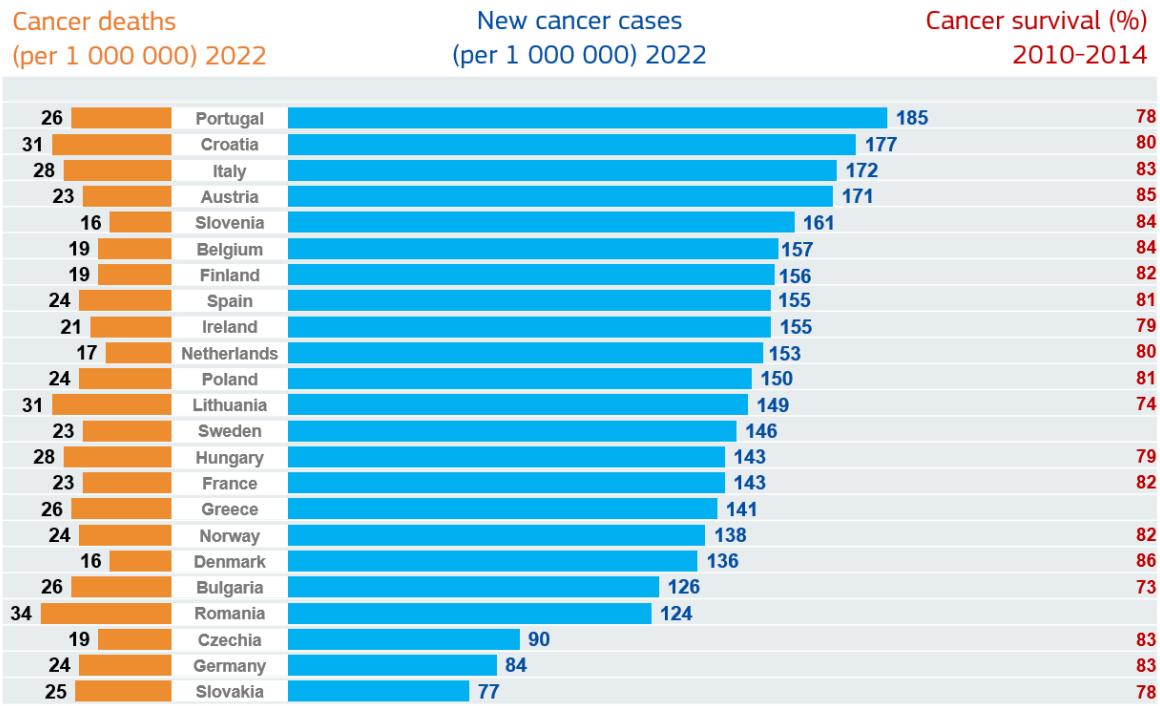


FIGURE 15 : GRAPHIQUE DECRIVANT L'IMPACT DU CANCER EN EUROPE, INDIQUANT LE NOMBRES DE DECES, LES NOUVEAUX CAS ET LE TAUX DE SURVIE (PAYS EUROPEEN)

Enfin, l'épidémiologie des cancers pédiatriques en Europe est marquée par une évolution temporelle modérée mais réelle. Les travaux du programme *Automated Chilhood Cancer Information System* (ACCIS), fondés sur plus de 180 000 cas recueillis par 53 registres issus de 19 pays européens (1990-2010), montrent une augmentation moyenne annuelle de l'incidence de 0,5 % chez les enfants (0–14 ans) et de 1,0 % chez les adolescents (15–19 ans) entre 1991 et 2010 (Publication en 2018). J'interprèterai ce résultat avec prudence, car elle reflète en partie l'amélioration des systèmes de diagnostic, des registres et des classifications, plutôt qu'une augmentation certaine du risque biologique. Je précise que les travaux du programme ACCIS constituent aujourd'hui la référence Européenne la plus robuste pour l'analyse des tendances d'incidence des cancers pédiatriques. (51)

Cette mise en perspective est particulièrement importante dans le cadre d'une comparaison entre l'Europe et les États-Unis. En effet, si les deux régions appartiennent à des espaces de forte incidence rapportée, cette situation peut être comprise non seulement comme le reflet de facteurs étiologiques encore imparfaitement connus, mais aussi comme celui d'une forte densité de registres, d'un accès plus large au diagnostic spécialisé et d'une organisation plus structurée de la recherche clinique.

Perspective Française :

La surveillance des cancers de l'enfant de 0 à 18 ans est assurée par le Registre national des Hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) et par le Registre National des Tumeurs Solides de l'enfant qui constituent ensemble le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) depuis 2000. (52)

On estime aujourd'hui à environ 1820 le nombre de nouveaux cas de cancers affectant chaque en France les enfants et les adolescents de moins de 15 ans soit 150 cas par million d'enfants (<15 ans) par an et 900 cas chez les Jeune de 15 à 19 ans. Le nombre de nouveaux cas dans la population des adolescents et des jeunes adultes, de 15 à 25 ans, est estimée à 2 300 cas par an. (53) – (54)

Malgré les progrès majeurs réalisés dans la prise en charge depuis 30 ans, ces cancers représentent encore 20% des décès de l'enfant, soit la deuxième cause de mortalité après les accidents. (55) – (56)

Par ailleurs, les données françaises montrent une amélioration importante du pronostic, avec une survie globale à 5 ans supérieure à 80%, témoignant des progrès thérapeutiques réalisés en Oncopédiatrie. (53) – (54)

-

Après avoir décrit les caractéristiques épidémiologiques en Europe, il convient d'examiner celles observées aux États-Unis afin de mieux appréhender les différences liées aux contextes sanitaires et organisationnels.

i) Épidémiologie des cancers pédiatriques aux Etats-Unis

Aux États-Unis, le cancer constitue une problématique majeure de santé publique chez l'enfant et l'adolescent. Il représente la première cause de décès par maladie après la petite enfance, et la deuxième cause de décès toutes causes confondues après les accidents chez les enfants âgés de 1 à 14 ans. (57)

Selon les données les plus récentes du National Cancer Institute (NCI), environ 14 910 nouveaux cas de cancers pédiatriques (0–19 ans) ont été diagnostiqués en 2024, avec 1 590 décès associés. Chez les enfants de moins de 15 ans, cela correspond à environ 9 620 nouveaux cas et 1 040 décès par an. (59) - (59)

L'incidence des cancers pédiatriques aux États-Unis est estimée à environ 170 à 180 cas par million d'enfants et d'adolescents par an, ce qui est comparable aux autres pays à haut revenu. Le risque cumulé est estimé à environ 1 enfant sur 285 diagnostiqué avant l'âge de 20 ans, confirmant que, bien que rares, ces cancers représentent un enjeu significatif à l'échelle populationnelle. (60)-(61)

Comme lorsque vu dans la partie européenne, la distribution des cancers pédiatriques aux États-Unis est dominée par quelques grands groupes tumoraux. D'après le National Cancer Institute (NCI), les cancers les plus fréquents diagnostiqués chez les enfants et adolescents américains au cours de la période 2018–2022 sont les leucémies, les tumeurs malignes du cerveau et autres tumeurs du système nerveux central (SNC), puis les lymphomes. Cette hiérarchie générale est également retrouvée dans les analyses nationales récentes de US Cancer Statistics, qui rapportent, pour la période 2003–2019, les incidences les plus élevées

pour les leucémies (46,6 par million), suivies des tumeurs du SNC (30,8 par million) et des lymphomes (27,3 par million) chez les sujets de 0 à 19 ans. (62)-(63)

Figure 16 : Comparaison des sites tumoraux : taux d'incidence ajustés à l'âge sur 5 ans (2018–2022), selon le type de cancer, tous sexes et toutes origines ethniques confondus, chez les sujets de moins de 20 ans

Cancer Site	Rate per 1,000,000	Lower 95% C.I.	Upper 95% C.I.
All ICCC Sites Combined	186.2	184.7	187.7
I. Leukemias	48.0	47.3	48.8
II. Lymphomas	29.0	28.4	29.6
III. Central Nervous System Neoplasms (Malignant)	29.0	28.4	29.6
IV. Neuroblastoma and Peripheral Nervous Cell	9.5	9.1	9.8
V. Retinoblastoma	3.0	2.8	3.2
VI. Renal Tumors	6.9	6.6	7.1
VII. Hepatic Tumors	3.2	3.0	3.4
VIII. Bone Tumors	9.2	8.9	9.6
IX. Soft Tissue Tumors	12.3	11.9	12.7
X. Germ Cell Tumors (Malignant)	11.4	11.1	11.8
XI. Epithelial Neoplasms And Melanomas	23.8	23.3	24.3
XII. Other/ Unspecified Neoplasms	0.9	0.8	1.1

FIGURE 16 : DONNEES ISSUES DES REGISTRES DU NCCR COUVRANT JUSQU'A 76 % DE LA POPULATION PEDIATRIQUE ET ADOLESCENTE AMERICAINE.

Cependant, cette distribution varie fortement selon l'âge. On retrouve d'ailleurs le même type de dynamique que lors de notre analyse de l'Europe dans la partie précédente. Le NCI souligne explicitement que les leucémies sont plus fréquentes chez les 1–4 ans, alors que les lymphomes deviennent plus fréquents chez les 15–19 ans. (64)

Cette évolution traduit, comme en Europe, une transition épidémiologique liée à l'âge, au sein de laquelle le profil tumoral passe progressivement d'une prédominance de cancers de l'enfance à un profil plus diversifié chez l'adolescent, intégrant davantage de cancers de type AYA (adolescent and young adult). Ce basculement est également cohérent avec les données du *Cancer Atlas*, qui montrent, à l'échelle internationale, que les jeunes enfants développent plus souvent des leucémies et des tumeurs embryonnaires, alors que les adolescents présentent plus fréquemment des lymphomes, des carcinomes ou des tumeurs germinales. (41)

Figure 17 : Taux d'incidence des cancers chez les enfants et les adolescents, selon l'âge et le type de cancer, sur la période 2001–2010.

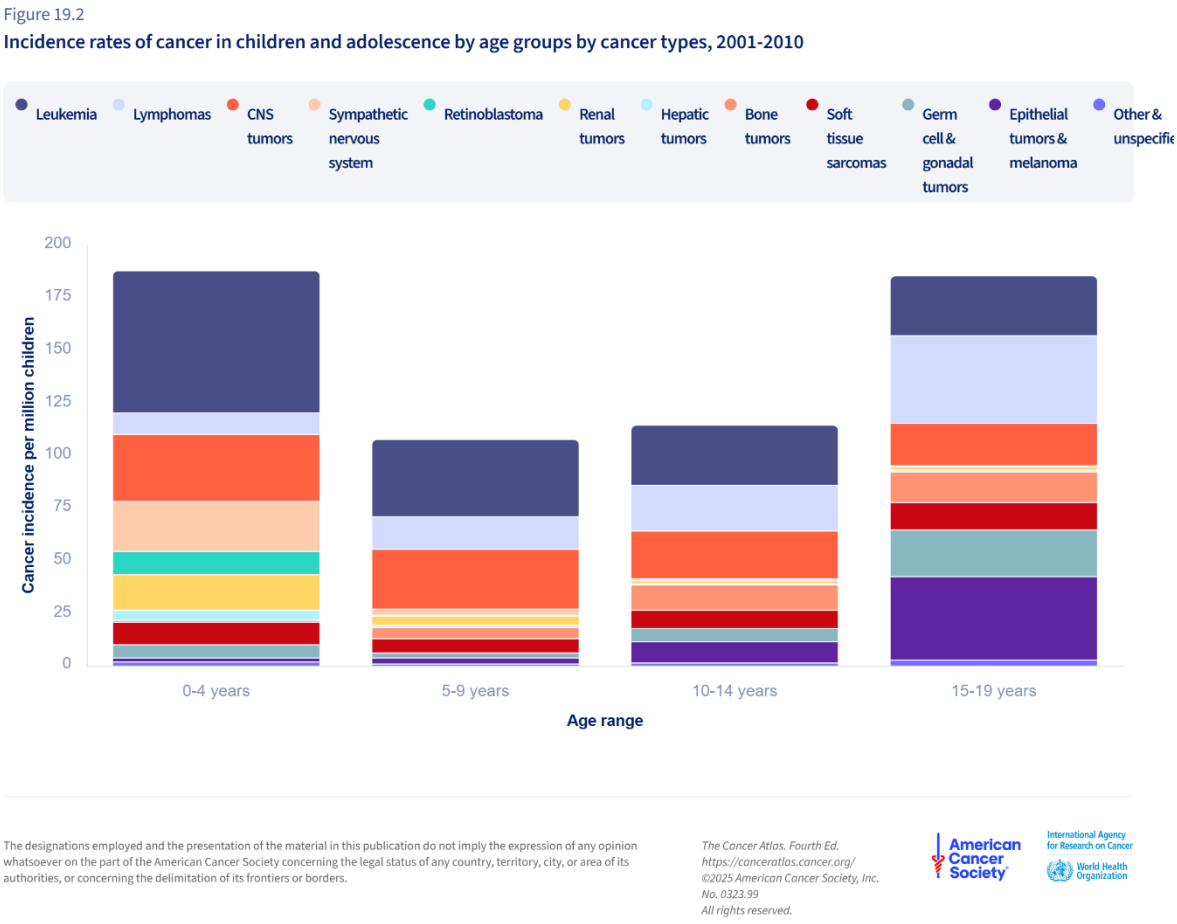


FIGURE 17 : CHILDHOOD CANCER – CANCER ATLAS

Dans ma perspective de thèse, cette variation selon l'âge est importante, car elle ne reflète pas seulement une différence descriptive de fréquence. Elle suggère aussi une évolution des mécanismes biologiques, des besoins diagnostiques et des parcours de soins, ce qui a des conséquences directes sur l'organisation des prises en charge, la structuration des essais cliniques et, plus largement, l'accès aux traitements innovants.

Les progrès thérapeutiques réalisés au cours des dernières décennies ont profondément transformé le pronostic des cancers pédiatriques aux États-Unis. Alors que la survie des enfants atteints de cancer était encore limitée dans les années 1970, les données actuelles montrent qu'environ 85 % des enfants diagnostiqués d'un cancer sont vivants au moins cinq ans après le diagnostic, ce qui reflète les avancées majeures en chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, soins de support et organisation des essais coopératifs. (65)
Cette amélioration du pronostic s'est traduite par une augmentation importante du nombre de survivants. Le *NCI* estime qu'au 1er janvier 2020, près de 495 739 survivants d'un cancer diagnostiqué avant l'âge de 20 ans vivaient aux États-Unis. Cette croissance rapide de la

population survivante a progressivement déplacé une partie de l'attention épidémiologique, non plus seulement vers la survie, mais vers la morbi-mortalité à long terme et la qualité de vie après traitement. (65)

Définition :

La Morbi-mortalité est le cumul de la morbidité et de la mortalité pour une pathologie donnée, c'est à dire l'état d'une personne qui est malade ou le nombre de personnes qui sont malades dans une population donnée et pendant une période donnée, et la mort éventuelle de cette personne ou le nombre de personnes qui sont décédées dans la population considérée et pendant la période de référence, pour la maladie considérée.

-

Les survivants d'un cancer pédiatrique présentent un risque accru de développer des effets tardifs, c'est-à-dire des complications apparaissant plusieurs mois ou plusieurs années après la fin du traitement. Ces effets peuvent concerner de multiples systèmes : cardiovasculaire, neurologique, endocrinien, musculosquelettique, reproductif, psychologique ou cognitif. Le NCI souligne que la fréquence des effets tardifs augmente avec le temps écoulé depuis le diagnostic et dépend à la fois du type de cancer, des traitements reçus et de l'âge au moment de la prise en charge. (40)- (66)

Plusieurs grandes cohortes américaines ont documenté l'ampleur de ce phénomène. Le *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), soutenu par le NCI, a montré que les survivants de cancers diagnostiqués dans l'enfance ou l'adolescence ont un risque significativement plus élevé de maladies chroniques, de limitations fonctionnelles et de mortalité prématurée par rapport à la population générale ou à leurs fratries. Dans une analyse longitudinale, la survenue de nouvelles pathologies sévères ou potentiellement mortelles augmente nettement avec l'âge, en particulier après 40 ans. (67) - (68)

Les travaux du *St. Jude Children's Research Hospital* ont renforcé ce constat. Ils montrent qu'à l'âge de 50 ans, un survivant moyen d'un cancer pédiatrique a développé environ 17 conditions de santé chroniques, dont 4,7 sévères, invalidantes, mettant en jeu le pronostic vital ou fatales, contre 9,2 dans la population témoin. Ces résultats illustrent la vulnérabilité médicale à long terme de cette population et soutiennent l'idée d'un vieillissement accéléré chez une partie des survivants. (69)

Ces données ont conduit à une structuration progressive du suivi à long terme. Aux États-Unis, les *Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines* constituent aujourd'hui une référence clinique pour organiser un suivi personnalisé fondé sur les expositions thérapeutiques passées. L'objectif n'est plus uniquement de guérir, mais aussi de prévenir, dépister et limiter les complications chroniques afin de préserver l'état de santé, l'autonomie et la qualité de vie à l'âge adulte. (70)

Dans une perspective de thèse, cette évolution est essentielle à souligner. L'oncologie pédiatrique américaine ne se définit plus seulement par ses performances en termes de survie, mais aussi par sa capacité à organiser la survie des patients structurée,

multidisciplinaire et de longue durée. L'épidémiologie des cancers pédiatriques aux États-Unis ne concerne plus seulement l'incidence et la mortalité initiales, mais également la prévalence croissante des survivants, la charge des effets tardifs et les besoins de suivi spécialisés tout au long de la vie. (71)

D'autre part, aux États-Unis, l'épidémiologie des cancers pédiatriques est marquée par des disparités importantes selon le sexe et l'origine ethnique, qui permettent de mieux comprendre la complexité des déterminants de la maladie au-delà de ses seules caractéristiques biologiques. Les données issues des registres populationnels, notamment le programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), montrent que l'incidence des cancers pédiatriques est globalement plus élevée chez les garçons que chez les filles. Cette différence est observée pour plusieurs types de cancers, en particulier les leucémies, les lymphomes et certaines tumeurs solides, et pourrait s'expliquer par des facteurs biologiques, hormonaux ou génétiques encore partiellement compris.

Figure 18 : Ratio du taux d'incidence des cancers pédiatriques selon le sexe (garçons/filles), par type de cancer, 2001–2010

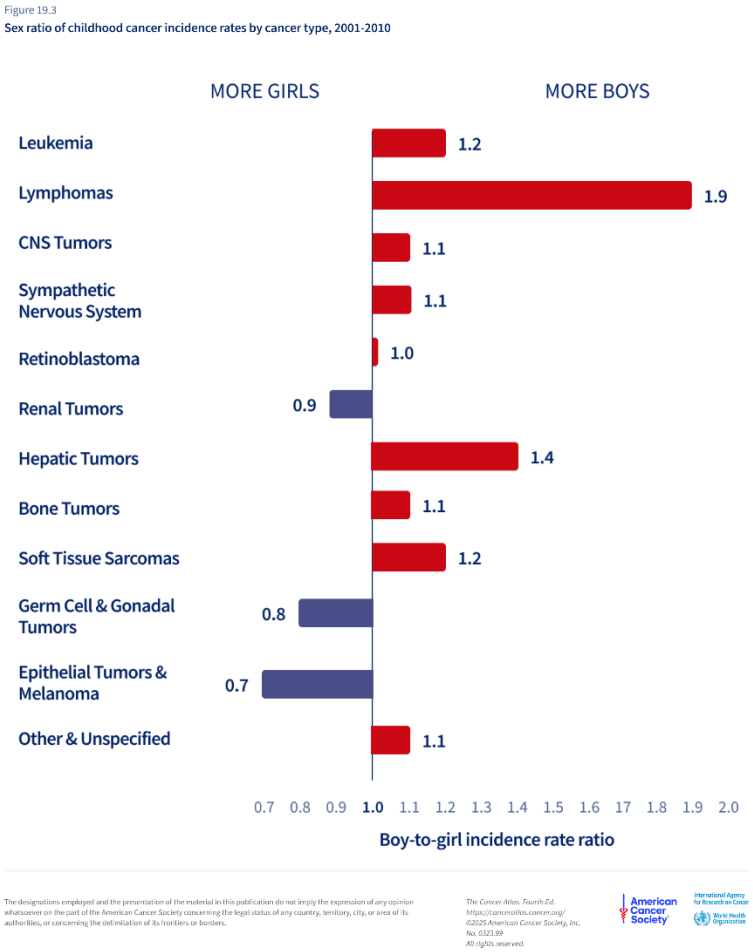


FIGURE 18 : CHILDHOOD CANCER – CANCER ATLAS

En revanche, les disparités selon le sexe apparaissent moins marquées en ce qui concerne le pronostic. Les analyses disponibles montrent des taux de survie globalement comparables entre garçons et filles, suggérant que les différences liées au sexe concernent principalement l'incidence plutôt que l'évolution de la maladie. (72)

Aux États-Unis, l'épidémiologie des cancers pédiatriques met aussi en évidence des disparités d'origine ethnique et, plus largement, les conditions sociales d'accès aux soins.

Les différences selon l'origine ethnique sont encore plus marquées, tant en termes d'incidence que de survie. Les analyses issues des registres SEER montrent que les enfants blancs non hispaniques présentent globalement des taux d'incidence plus élevés pour plusieurs cancers pédiatriques, tandis que les enfants hispaniques présentent des excès spécifiques pour certains sous-types, notamment la leucémie aiguë lymphoblastique, et que les enfants noirs non hispaniques présentent des incidences plus faibles pour plusieurs cancers, en particulier les leucémies. Une étude détaillée par année d'âge montre par exemple que, comparativement aux enfants blancs non hispaniques, les enfants noirs ont une incidence nettement plus faible de leucémie aiguë lymphoblastique, tandis que les enfants hispaniques ont un risque plus élevé pour cette même pathologie. Ces résultats plaident en faveur d'une hétérogénéité étiologique, impliquant à la fois des déterminants génétiques, des facteurs environnementaux précoces et des effets de structure sociale. (73)

En revanche, les disparités sont inversées lorsqu'on s'intéresse au pronostic. Plusieurs études montrent que les enfants blancs non hispaniques présentent les meilleurs taux de survie, alors que les enfants noirs non hispaniques et hispaniques présentent une survie plus faible pour la majorité des grands groupes tumoraux, notamment les leucémies, les lymphomes, les tumeurs cérébrales et les tumeurs solides. Les analyses de Zhao et al montrent que ces écarts de survie s'atténuent partiellement après ajustement sur le niveau socio-économique et le type d'assurance maladie, ce qui indique que les inégalités observées ne sont pas réductibles à des différences biologiques entre groupes, mais reflètent aussi des inégalités structurelles d'accès aux soins. Plus récemment, une analyse temporelle des données SEER a montré que, malgré l'amélioration globale de la survie depuis les années 1970, les gains n'ont pas été équitablement répartis : les patients blancs ont davantage bénéficié des progrès thérapeutiques que les patients noirs et latinos, ce qui a contribué à maintenir, voire à accentuer, les écarts relatifs de mortalité au fil du temps. (72)

Ces disparités doivent donc être interprétées dans une perspective plus large de santé publique. Le National Cancer Institute définit les disparités en cancérologie comme des différences entre groupes de population en matière d'incidence, de mortalité, de survie, de morbidité ou d'accès aux soins, influencées par des désavantages sociaux, économiques, géographiques et environnementaux. Les facteurs qui pourraient être associés à ces disparités comprennent le statut socio-économique, l'éducation des parents, le statut de l'assurance maladie, le diagnostic en temps opportun, l'inscription à des essais cliniques de groupes coopératifs, la connaissance du diagnostic de cancer, la qualité du traitement et des soins de soutien, les différences dans la biologie de la maladie, les polymorphismes génétiques dans le métabolisme des médicaments chimio thérapeutiques, et les variations dans l'adhésion au traitement.

Toutefois, ces écarts reposent sur des mécanismes complexes et multifactoriels. Si certains facteurs liés au patient (génétiques, comorbidités) et à la maladie (type tumoral, stade au diagnostic) jouent un rôle, une part importante des disparités est attribuée à des déterminants externes, notamment les modalités d'accès aux soins. En effet, le statut socio-économique, la couverture assurantielle, la proximité des centres spécialisés ou encore la participation aux essais cliniques influencent de manière significative les trajectoires de prise en charge.

Figure 19 : Facteurs potentiels expliquant les disparités de la survie sans maladie (DFS) chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer.

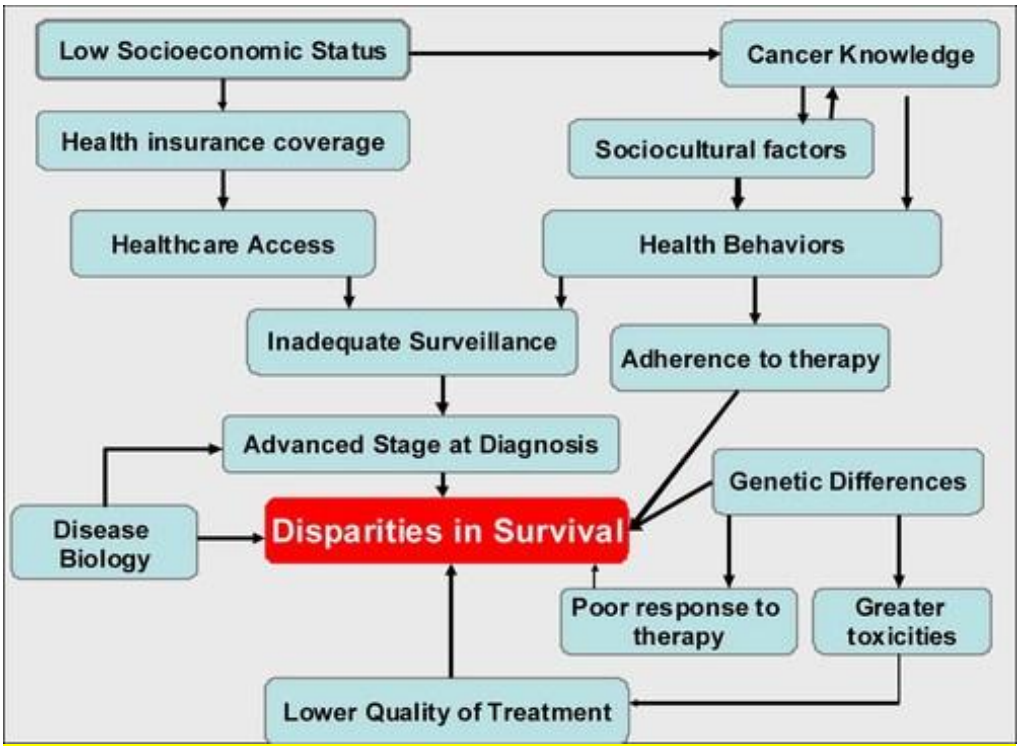


FIGURE 19 : DISPARITIES IN CANCER OUTCOMES: LESSONS LEARNED FROM CHILDREN WITH CANCER - BHATIA - 2011 - PEDIATRIC BLOOD & CANCER - WILEY ONLINE LIBRARY

Figure 20 : Facteurs potentiels expliquant les disparités des résultats de santé chez les survivants à long terme des cancers pédiatriques.

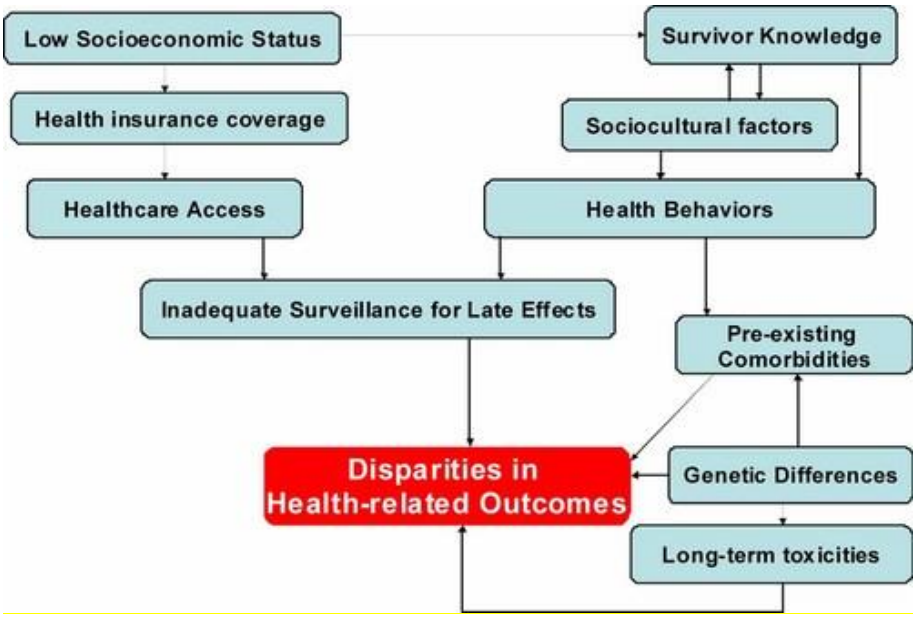


FIGURE 20 : DISPARITIES IN CANCER OUTCOMES: LESSONS LEARNED FROM CHILDREN WITH CANCER - BHATIA - 2011 - PEDIATRIC BLOOD & CANCER - WILEY ONLINE LIBRARY

Du point de vue de cette thèse, ces données montrent clairement que l'épidémiologie des cancers pédiatriques ne peut être lue uniquement comme le reflet d'une distribution biologique de la maladie. Elle est aussi le produit d'un système de santé, de ses modalités d'accès, de ses capacités diagnostiques et de sa capacité à distribuer équitablement l'innovation thérapeutique.

j) Facteurs de risque et déterminants des cancers pédiatriques

Les données actuelles suggèrent qu'une proportion limitée des cancers pédiatriques peut être expliquée par des facteurs clairement identifiés. Ainsi, on estime que les prédispositions génétiques et les antécédents familiaux sont impliqués dans environ 5 à 15 % des cas, incluant notamment certaines anomalies chromosomiques ou syndromes de prédisposition tumorale. Ces formes représentent les situations les mieux caractérisées du point de vue étiologique.

Au-delà de ces cas, plusieurs études ont exploré le rôle des facteurs environnementaux et exogènes. Il est généralement admis que ces expositions pourraient contribuer à environ 5 à 10 % des cancers pédiatriques, notamment à travers des facteurs tels que l'exposition prénatale à certains toxiques (tabac, médicaments), les radiations ionisantes ou certaines expositions médicales précoces. Les *travaux de Bunin en 2004* ont notamment mis en évidence le rôle des rayonnements ionisants comme facteur de risque avéré, tout en soulignant la contribution limitée mais significative de certains facteurs génétiques et environnementaux. (74)

Cependant, contrairement à ce qui est observé chez l'adulte, les données épidémiologiques indiquent que l'incidence des cancers pédiatriques n'est pas systématiquement plus élevée dans les populations socio-économiquement défavorisées, ce qui remet en question le rôle prédominant de certains facteurs environnementaux classiques. Cette observation suggère

que les déterminants des cancers pédiatriques diffèrent profondément de ceux des cancers adultes et impliquent probablement des mécanismes spécifiques, notamment liés au développement embryonnaire et aux expositions précoces.

Certaines associations ont toutefois été identifiées pour des cancers spécifiques. Pour les tumeurs cérébrales, plusieurs études ont suggéré un lien avec certaines expositions alimentaires, notamment la consommation maternelle de produits carnés transformés pendant la grossesse, possiblement via les composés N-nitrosés. (75)

D'autres travaux ont également évoqué le rôle potentiel d'agents infectieux, tels que certains polyomavirus, bien que les preuves restent limitées et controversées. Par ailleurs, des expositions environnementales, en particulier dans les milieux agricoles, notamment aux pesticides, ont été associées à un risque accru de tumeurs du système nerveux central chez l'enfant, en particulier en cas d'exposition prénatale. (76) – (77)

Il est important de souligner que, pour la majorité des cancers pédiatriques, les données épidémiologiques restent limitées. Le faible nombre de cas, l'hétérogénéité des pathologies et la difficulté à mesurer précisément les expositions précoces rendent l'identification de facteurs de risque statistiquement robustes particulièrement complexe. Ainsi, l'absence de preuve pour certains facteurs ne traduit pas nécessairement leur absence de rôle, mais plutôt le manque d'études suffisamment puissantes ou bien conçues.

En définitive, les facteurs actuellement identifiés qu'ils soient génétiques ou environnementaux n'expliquent qu'une fraction limitée du fardeau des cancers pédiatriques. L'étiologie de près de 80 à 90 % des cas reste donc inconnue, ce qui souligne l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine. (78)

D'un point de vue de thèse, cette incertitude constitue un élément central à considérer. Elle met en évidence que les cancers pédiatriques ne peuvent être interprétés uniquement à travers des modèles classiques de causalité, mais nécessitent une approche intégrative, prenant en compte les interactions entre biologie du développement, expositions précoces et organisation des systèmes de santé. Elle souligne également que, bien au-delà de la prévention primaire, les enjeux majeurs résident aujourd'hui dans le diagnostic précoce, l'accès aux soins et l'équité de prise en charge, qui conditionnent directement les résultats cliniques. (79)

G. Stratégies thérapeutiques en Oncologie pédiatrique

k) Rôle et place des médicaments essentiels en oncologie pédiatrique

L'accès aux médicaments essentiels contre le cancer est un déterminant majeur des résultats de la prise en charge du cancer chez les enfants à l'échelle mondiale. Les inégalités d'accès à ces traitements contribuent de manière significative aux différences de survie observées entre les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible ou intermédiaire. La mesure dans laquelle les oncologues pédiatriques jugent les médicaments figurant sur la liste des médicaments essentiels pour enfants (EMLc) de l'OMS comme effectivement essentiels est inconnue, de

même que la mesure dans laquelle ces médicaments sont accessibles en première ligne des soins cliniques. (80)

Par ailleurs, les médicaments essentiels en oncologie pédiatrique ne se limitent pas aux traitements anticancéreux spécifiques. Ils incluent également les traitements de support indispensables à la réussite thérapeutique, tels que les antibiotiques, les antifongiques, les antiémétiques ou encore les produits sanguins. Ces traitements sont essentiels pour prévenir les complications liées à l'immunosuppression induite par la chimiothérapie et améliorer la tolérance globale des traitements.

Afin d'identifier les médicaments anticancéreux les plus essentiels en oncologie pédiatrique, Denburg AE, Fundytus A, Khan MS et al. ont réalisé une étude internationale intitulée *"Defining Essential Childhood Cancer Medicines to Inform Prioritization and Access: Results From an International, Cross-Sectional Survey"* (2022). (81)

Cette étude repose sur une enquête menée auprès de 159 oncologues pédiatriques issus de 44 pays, visant à déterminer quels médicaments devraient être priorisés pour optimiser la prise en charge des cancers de l'enfant, ainsi qu'à évaluer leur disponibilité dans différents contextes économiques.
Les résultats, présentés sous forme de trois tableaux comparatifs, permettent d'analyser les médicaments les plus fréquemment sélectionnés, leur hiérarchisation selon le niveau de revenu des pays, et les écarts d'accès entre systèmes de santé.

Figure 21 : Médicaments les plus fréquemment choisis par 159 oncologues pédiatriques internationaux.

TABLE 2. Most Frequently Selected Drugs by 159 International Pediatric Oncologists in Response to the Question "Imagine Your Government Has Put You in Charge of Selecting Pediatric Anti-Cancer Medicines for the Country. You Are Only Allowed to Select a Maximum of 10 Medicines That Will be Available to Treat All Pediatric Cancers in Your Country. Which Drugs Would You Recommend to the Government to Achieve the Greatest Benefit for the Most Patients?"

Total Sample (N = 159)	No. (%)[a]	LMICs (n = 43)	No. (%)	UMICs (n = 79)	No. (%)	HICs (n = 37)	No. (%)
Methotrexate	120 (75)	Vincristine	39 (91)	Doxorubicin	56 (71)	Cyclophosphamide	32 (86)
Vincristine	118 (74)	Methotrexate	36 (84)	Methotrexate	53 (67)	Methotrexate	31 (84)
Doxorubicin	117 (74)	Doxorubicin	32 (74)	Vincristine	51 (65)	Doxorubicin	29 (78)
Cyclophosphamide	110 (69)	Cytarabine	32 (74)	Cyclophosphamide	48 (61)	Vincristine	28 (76)
Cytarabine	103 (65)	Mercaptopurine	31 (72)	Cytarabine	45 (57)	Etoposide	27 (73)
Etoposide	94 (59)	Cyclophosphamide	30 (70)	Etoposide	45 (57)	Mercaptopurine	27 (73)
Mercaptopurine	91 (57)	L-Asparaginase	25 (58)	Carboplatin	39 (49)	Cytarabine	26 (70)
Carboplatin	75 (47)	Dactinomycin	23 (53)	Ifosfamide	37 (47)	Carboplatin	18 (49)
Cisplatin	72 (45)	Etoposide	22 (51)	Cisplatin	35 (44)	Cisplatin	18 (49)
Dactinomycin	63 (40)	Cisplatin	19 (44)	Mercaptopurine	33 (42)	Dactinomycin	18 (49)
L-Asparaginase	63 (40)	Carboplatin	18 (42)	Pegaspargase	26 (33)	Dexamethasone	16 (43)
Ifosfamide	59 (37)	Ifosfamide	12 (28)	L-Asparaginase	23 (29)	L-Asparaginase	15 (41)
Dexamethasone	49 (31)	Prednisone	12 (28)	Dexamethasone	23 (29)	Prednisone	13 (35)
Pegaspargase	49 (31)	Daunorubicin	12 (28)	Dactinomycin	22 (28)	Pegaspargase	12 (32)
Prednisone	39 (25)	Pegaspargase	11 (26)	Temozolomide[b]	15 (19)	Ifosfamide	10 (27)
Daunorubicin	27 (17)	Dexamethasone	10 (23)	Prednisone	14 (18)	Vinblastine	7 (19)
Temozolomide[b]	19 (12)	Dacarbazine	7 (16)	Erwinia asparaginase[b]	13 (16)	Daunorubicin	5 (14)
Leucovorin	18 (11)	Bleomycin	7 (16)	Daunorubicin	10 (13)	Leucovorin	5 (14)
Bleomycin	16 (10)	Imatinib	6 (14)	Imatinib	9 (11)	Temozolomide[b]	4 (11)
Dacarbazine	16 (10)	Leucovorin	4 (9)	Leucovorin	9 (11)	Erwinia asparaginase[b]	3 (8)
Erwinia asparaginase[b]	16 (10)	Tretinoin (ATRA)	3 (7)	Tretinoin (ATRA)	9 (11)	Hydroxyurea	3 (8)
Imatinib	15 (9)	Arsenic trioxide	3 (7)	Blinatumomab[b]	8 (10)	Rituximab	3 (8)
Vinblastine	14 (9)	Dasatinib	3 (7)	Dacarbazine	8 (10)	Bleomycin	2 (5)
Tretinoin (ATRA)	13 (8)	Vinblastine	2 (5)	Melphalan[b]	8 (10)	Irinotecan	2 (5)
Blinatumomab[b]	10 (6)	Pegylated doxorubicin	2 (5)	Bleomycin	7 (9)	Arsenic trioxide	1 (3)
Rituximab	10 (6)	Thioguanine	2 (5)	Fludarabine[b]	7 (9)	Blinatumomab[b]	1 (3)
Hydroxyurea	9 (6)	Procarbazine	2 (5)	Topotecan[b]	7 (9)	Dacarbazine	1 (3)
Irinotecan	9 (6)	Blinatumomab[b]	1 (2)	Hydroxyurea	6 (8)	Lomustine[b]	1 (3)
Melphalan[b]	9 (6)	Irinotecan	1 (2)	Irinotecan	6 (8)	Mitoxantrone	1 (3)
Arsenic trioxide	8 (5)	Melphalan[b]	1 (2)	Mitoxantrone	6 (8)	Thioguanine	1 (3)
Mitoxantrone	8 (5)	Rituximab	1 (2)	Rituximab	6 (8)	Tretinoin (ATRA)	1 (3)

FIGURE 21 : MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT CHOISIS PAR 159 ONCOLOGUES PEDIATRIQUES INTERNATIONAUX. EN REPONSE A LA QUESTION SUIVANTE : « IMAGINEZ QUE VOTRE GOUVERNEMENT VOUS AIT CONFIE LA RESPONSABILITE DE SELECTIONNER LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX PEDIATRIQUES POUR LE PAYS. VOUS N'AVEZ LE DROIT DE CHOISIR QU'UN MAXIMUM DE 10 MEDICAMENTS QUI SERONT DISPONIBLES POUR TRAITER TOUS LES CANCERS PEDIATRIQUES DANS VOTRE PAYS. QUELS MEDICAMENTS RECOMMANDERIEZ-VOUS AU GOUVERNEMENT AFIN D'OFFRIR LE PLUS GRAND BENEFICE AU PLUS GRAND NOMBRE DE PATIENTS ? » DEFINING ESSENTIAL CHILDHOOD CANCER MEDICINES TO INFORM PRIORITIZATION AND ACCESS: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL, CROSS-SECTIONAL SURVEY - PMC

Figure 22 : Hiérarchisation des médicaments en fonction de la fréquence de leur identification comme essentiels par les répondants

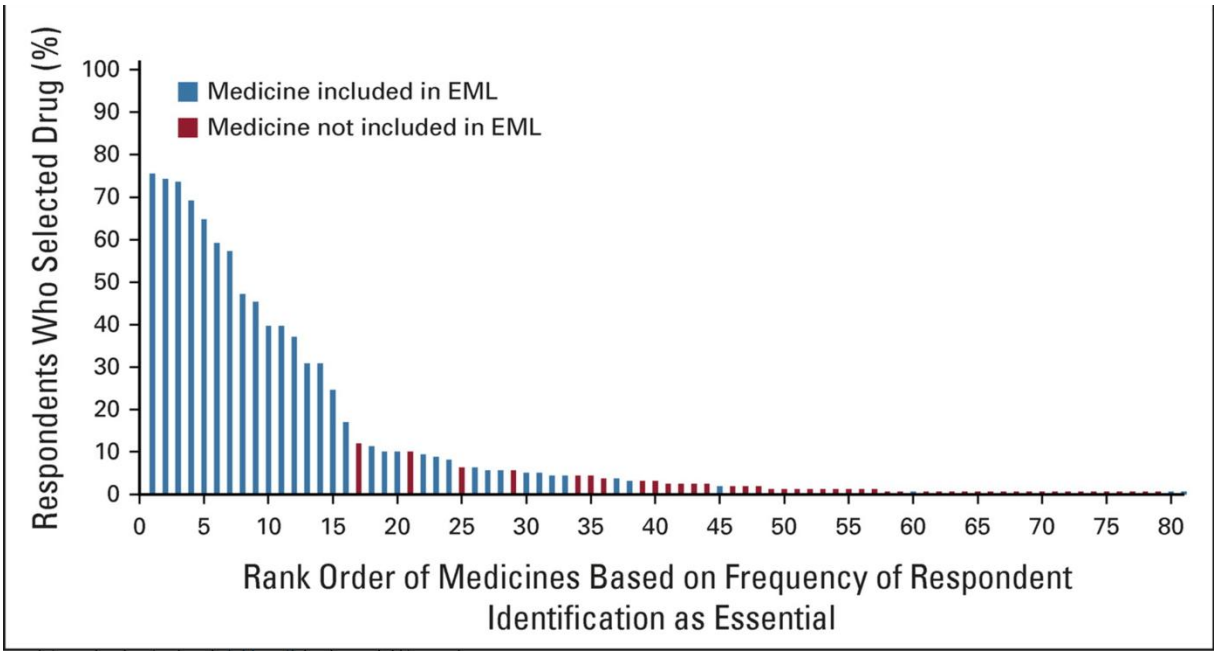


FIGURE 22 : RELATION ENTRE LE CLASSEMENT DES MEDICAMENTS IDENTIFIES COMME ESSENTIELS PAR 159 ONCOLOGUES DANS LE MONDE ET LEUR PRESENCE DANS LA LISTE OMS DES MEDICAMENTS ESSENTIELS POUR LES ENFANTS (EMLC, 2021). DEFINING ESSENTIAL CHILDHOOD CANCER MEDICINES TO INFORM PRIORITIZATION AND ACCESS: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL, CROSS-SECTIONAL SURVEY - PMC

Les tableaux mettent en évidence une forte convergence internationale autour d'un noyau restreint de médicaments considérés comme indispensables pour la prise en charge des cancers pédiatriques. Dans l'échantillon global, les cinq médicaments les plus souvent sélectionnés sont le méthotrexate (75 %), la vincristine (74 %), la doxorubicine (74 %), la cyclophosphamide (69 %) et la cytarabine (65 %). Autrement dit, les cliniciens placent en tête des agents cytotoxiques conventionnels, polyvalents et utilisés dans un grand nombre de protocoles standards, notamment dans les leucémies, lymphomes, sarcomes et tumeurs solides de l'enfant. Cette hiérarchie est cohérente avec la conclusion générale de l'article, selon laquelle la plupart des médicaments jugés essentiels par les oncologues pédiatriques sont déjà présents dans la liste OMS des médicaments essentiels pour enfants (EMLc).

Figure 23 : Accès aux médicaments essentiels les plus fréquemment identifiés par 159 oncologues pédiatriques internationaux, stratifié selon la classification économique de la Banque mondiale (incluant uniquement les médicaments ayant reçu au moins 10 réponses distinctes).

Medicine	Universally Available[a]	Significant OOP Expenses[b]	Risk of Catastrophic Expenditure[c]	Not Available
Top medicines in LMICs				
Vincristine	22 (56)	9 (23)	4 (10)	4 (10)
Methotrexate	15 (42)	9 (25)	4 (11)	8 (22)
Doxorubicin	15 (47)	10 (31)	4 (13)	3 (9)
Cytarabine	16 (50)	10 (31)	3 (9)	3 (9)
Mercaptopurine	13 (42)	6 (19)	4 (13)	8 (26)
Cyclophosphamide	14 (47)	7 (23)	5 (17)	4 (13)
L-Asparaginase	9 (36)	6 (24)	4 (16)	6 (24)
Dactinomycin	6 (26)	7 (30)	3 (13)	7 (30)
Etoposide	11 (50)	6 (27)	3 (14)	2 (9)
Cisplatin	10 (53)	6 (32)	3 (16)	0 (0)
Carboplatin	8 (44)	4 (22)	2 (11)	4 (22)
Ifosfamide	8 (67)	1 (8)	1 (8)	2 (17)
Prednisone	6 (50)	4 (33)	2 (17)	0 (0)
Daunorubicin	5 (42)	2 (17)	2 (17)	3 (25)
Pegaspargase	3 (27)	1 (9)	2 (18)	5 (46)
Dexamethasone	7 (70)	1 (10)	2 (20)	0 (0)
TOP medicines in UMICs				
Doxorubicin	43 (83)	4 (8)	1 (2)	4 (8)
Methotrexate	43 (86)	6 (12)	0 (0)	1 (2)
Vincristine	39 (78)	7 (14)	0 (0)	4 (8)
Cyclophosphamide	42 (89)	5 (11)	0 (0)	0 (0)
Cytarabine	31 (74)	1 (2)	1 (2)	9 (21)
Etoposide	32 (74)	2 (5)	0 (0)	9 (21)
Carboplatin	33 (89)	3 (8)	0 (0)	1 (3)
Ifosfamide	29 (85)	2 (6)	2 (6)	1 (3)
Cisplatin	28 (85)	5 (15)	0 (0)	0 (0)
Mercaptopurine	27 (82)	5 (15)	0 (0)	1 (3)
Pegaspargase	3 (12)	4 (16)	6 (24)	12 (48)
L-Asparaginase	15 (65)	4 (17)	1 (4)	3 (13)
Dexamethasone	20 (87)	2 (9)	0 (0)	1 (4)
Dactinomycin	12 (60)	3 (15)	1 (5)	4 (20)
Temozolomide	9 (60)	5 (33)	0 (0)	1 (7)
Prednisone	12 (86)	1 (7)	1 (7)	0 (0)
Erwinia asparaginase	3 (25)	1 (8)	2 (17)	6 (50)
Daunorubicin	8 (80)	0 (0)	1 (10)	1 (10)
Top medicines in HICs				
Cyclophosphamide	28 (88)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Methotrexate	27 (87)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Doxorubicin	28 (97)	1 (3)	0 (0)	0 (0)

TOP medicines in UMICs				
Doxorubicin	43 (83)	4 (8)	1 (2)	4 (8)
Methotrexate	43 (86)	6 (12)	0 (0)	1 (2)
Vincristine	39 (78)	7 (14)	0 (0)	4 (8)
Cyclophosphamide	42 (89)	5 (11)	0 (0)	0 (0)
Cytarabine	31 (74)	1 (2)	1 (2)	9 (21)
Etoposide	32 (74)	2 (5)	0 (0)	9 (21)
Carboplatin	33 (89)	3 (8)	0 (0)	1 (3)
Ifosfamide	29 (85)	2 (6)	2 (6)	1 (3)
Cisplatin	28 (85)	5 (15)	0 (0)	0 (0)
Mercaptopurine	27 (82)	5 (15)	0 (0)	1 (3)
Pegaspargase	3 (12)	4 (16)	6 (24)	12 (48)
L-Asparaginase	15 (65)	4 (17)	1 (4)	3 (13)
Dexamethasone	20 (87)	2 (9)	0 (0)	1 (4)
Dactinomycin	12 (60)	3 (15)	1 (5)	4 (20)
Temozolomide	9 (60)	5 (33)	0 (0)	1 (7)
Prednisone	12 (86)	1 (7)	1 (7)	0 (0)
Erwinia asparaginase	3 (25)	1 (8)	2 (17)	6 (50)
Daunorubicin	8 (80)	0 (0)	1 (10)	1 (10)
Top medicines in HICs				
Cyclophosphamide	28 (88)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Methotrexate	27 (87)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Doxorubicin	28 (97)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Vincristine	24 (86)	4 (14)	0 (0)	0 (0)
Etoposide	24 (89)	3 (11)	0 (0)	0 (0)
Mercaptopurine	23 (85)	4 (15)	0 (0)	0 (0)
Cytarabine	22 (85)	4 (15)	0 (0)	0 (0)
Carboplatin	15 (83)	3 (17)	0 (0)	0 (0)
Cisplatin	15 (83)	3 (17)	0 (0)	0 (0)
Dactinomycin	14 (78)	2 (11)	0 (0)	2 (11)
Dexamethasone	13 (81)	3 (19)	0 (0)	0 (0)
L-Asparaginase	13 (87)	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Prednisone	12 (92)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Pegaspargase	8 (67)	3 (25)	0 (0)	1 (8)
Ifosfamide	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

FIGURE 23 : DEFINING ESSENTIAL CHILDHOOD CANCER MEDICINES TO INFORM PRIORITIZATION AND ACCESS: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL, CROSS-SECTIONAL SURVEY - PMC

Ce nouveau tableau montre aussi que cette hiérarchie varie légèrement selon le niveau de revenu des pays. Dans les pays à faible revenu ou revenu intermédiaire inférieur (LMICs), la priorité est donnée à des médicaments très "socles" : la vincristine est citée par 91 % des répondants, suivie du méthotrexate (84 %), de la doxorubicine et de la cytarabine (74 % chacune), puis de la mercaptopurine (72 %) et de la cyclophosphamide (70 %). Cette sélection suggère qu'en contexte de ressources limitées, les cliniciens privilégient avant tout les molécules ayant le meilleur rapport entre polyvalence, impact clinique et faisabilité d'utilisation, c'est-à-dire celles qui permettent de traiter un large éventail de cancers pédiatriques avec des protocoles relativement standardisés.

Dans les pays à revenu intermédiaire supérieur, la hiérarchie reste proche, mais avec quelques nuances. La doxorubicine arrive en tête (71 %), devant le méthotrexate (67 %), la vincristine (65 %), la cyclophosphamide (61 %), puis la cytarabine et l'étoposide (57 % chacun). On observe ici une montée relative de médicaments comme l'ifosfamide, le carboplatine ou le pegaspargase, qui laissent penser qu'à mesure que les systèmes de santé se renforcent, les cliniciens intègrent davantage des molécules utilisées dans des prises en charge plus spécialisées, notamment en tumeurs solides, sarcomes ou protocoles intensifiés. Autrement dit, dans les pays à revenu intermédiaire supérieur, la notion de médicament "essentiel" ne

se limite plus uniquement aux molécules les plus fondamentales, mais commence à inclure des traitements plus sophistiqués, qui permettent d'élargir les options thérapeutiques. (*SUPPORT DE CETTE ETUDE : DU SEQUENÇAGE A LA SURVIE : LE ROLE CROISSANT DE LA MEDECINE DE PRECISION EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE | ONCOLOGIE CIBLEE | LIEN SPRINGER NATURE*

Dans les pays à haut revenu, le classement est légèrement différent : la cyclophosphamide occupe la première place (86 %), suivie du méthotrexate (84 %), de la doxorubicine (78 %), de la vincristine (76 %), puis de l'étoposide et de la mercaptopurine (73 % chacun). La cytarabine reste également très bien classée (70 %). Ce profil montre que, même dans les contextes les mieux dotés en ressources, les cliniciens considèrent toujours les chimiothérapies conventionnelles comme le cœur du traitement des cancers pédiatriques. En d'autres termes, l'innovation thérapeutique n'a pas remplacé la base historique des protocoles pédiatriques ; elle s'y ajoute. Cela constitue un point très important pour une thèse : en oncologie pédiatrique, la notion de médicament essentiel reste centrée sur les médicaments "backbone", bien davantage que sur les thérapies ciblées ou les immunothérapies de dernière génération. (64)

Un autre enseignement important du tableau est la stabilité remarquable du socle thérapeutique malgré les différences de contexte économique. L'étude souligne que 77 % des médicaments identifiés comme prioritaires sont communs aux listes générées par les pays à faible, moyen et haut revenu, ce qui suggère un consensus international fort sur ce qu'est un "médicament essentiel" en oncologie pédiatrique. En parallèle, 87 % des médicaments jugés prioritaires par les répondants figurent déjà sur la liste OMS des médicaments essentiels pour enfants, ce qui renforce la légitimité de l'EMLc comme outil normatif global. Autrement dit, le problème n'est pas tant l'identification des médicaments à prioriser que leur accessibilité réelle dans les systèmes de santé. (80) - (81)

En définitive, les médicaments essentiels représentent bien plus qu'un simple outil thérapeutique : ils constituent un levier central d'équité en santé, conditionnant directement la qualité de la prise en charge des cancers pédiatriques et les résultats cliniques des patients. Leur accessibilité, leur disponibilité et leur intégration dans les systèmes de santé nationaux apparaissent aujourd'hui comme des enjeux majeurs de santé publique à l'échelle internationale.

l) Organisation des lignes de traitement en Europe

Pour chaque type de cancer chez l'enfant, un plan de traitement est mis en place. Celui-ci décrit le traitement détaillé en fonction du bilan diagnostique.
Ces plans de traitements sont fondés sur des recommandations de bonnes pratiques établies selon les connaissances scientifiques actuelles.
Ils peuvent être appliqués au niveau national ou internationale.

Les lignes de traitement d'oncologie pédiatrique en Europe sont définies selon des recommandations de bonnes pratiques fondées sur les connaissances scientifiques actualisées.

Chaque type de cancer pédiatrique bénéficie d'un plan de traitement spécifique, établi à partir du bilan diagnostique initial. Ces lignes de traitement sont généralement élaborées par des groupes d'experts multidisciplinaires et validées par des sociétés savantes telles que la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP Europe), en collaboration avec les autorités sanitaires nationales et européennes. (82)

Le document transversal le plus structurant est aujourd'hui celui des *« European Standards of Care for Children and Adolescents with Cancer »,* publié conjointement par SIOP Europe et Childhood Cancer International, Europe. Ces standards définissent les exigences minimales attendues pour la prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancer en Europe : organisation des unités d'oncologie pédiatrique, composition des équipes multidisciplinaires, modalités de délivrance des traitements, soins de support, prise en charge psychosociale, *survivorship*, réseaux nationaux, coopération transfrontalière et formation des professionnels. L'objectif explicite de ce document est de réduire les inégalités entre pays et de garantir à chaque enfant un accès à des soins de haute qualité, quel que soit son lieu de résidence. Les lignes de traitement incluent également le suivi des effets à long terme, les soins palliatifs, le soutien psychologique et social, ainsi que la rééducation et la scolarisation adaptée. Cette approche globale vise à améliorer la qualité de vie des enfants tout au long de leur parcours de soins. (83)

Survivorship :

Le concept de survivorship en oncologie désigne l'ensemble de l'expérience vécue par une personne atteinte de cancer, depuis le moment du diagnostic jusqu'à la fin de la vie. Selon le National Cancer Institute, il englobe non seulement les aspects médicaux, mais également les conséquences physiques, psychologiques, sociales et économiques du cancer et de ses traitements, qui persistent pendant et après la prise en charge. Dans cette perspective, un individu est considéré comme survivant dès le diagnostic, indépendamment de son état de rémission ou de guérison, ce qui confère au survivorship une dimension longitudinale couvrant l'ensemble du parcours de soins et de vie. (84)

-

Sur le plan strictement thérapeutique, le projet le plus important est aujourd'hui celui des *« European Standard Clinical Practice »* (ESCP), développé conjointement par *ERN PaedCan* et les groupes cliniques de SIOP Europe. Ce projet vise à produire, pour chaque cancer pédiatrique fréquent, des recommandations cliniques approuvées reflétant l'état de l'art européen. Les ESCP ne sont pas des protocoles d'essais cliniques au sens strict, mais des documents de référence fondés sur les meilleurs résultats des essais de première ligne, les données de registres et le consensus d'experts. Ils ont aussi une fonction stratégique : fournir un standard de comparaison commun, en particulier dans les pays où aucun essai de première ligne n'est ouvert, et servir d'outil d'harmonisation des pratiques à l'échelle du continent. (85)

Figure 24 : Cycle de Développement des Normes européennes de pratique clinique (ESCP)

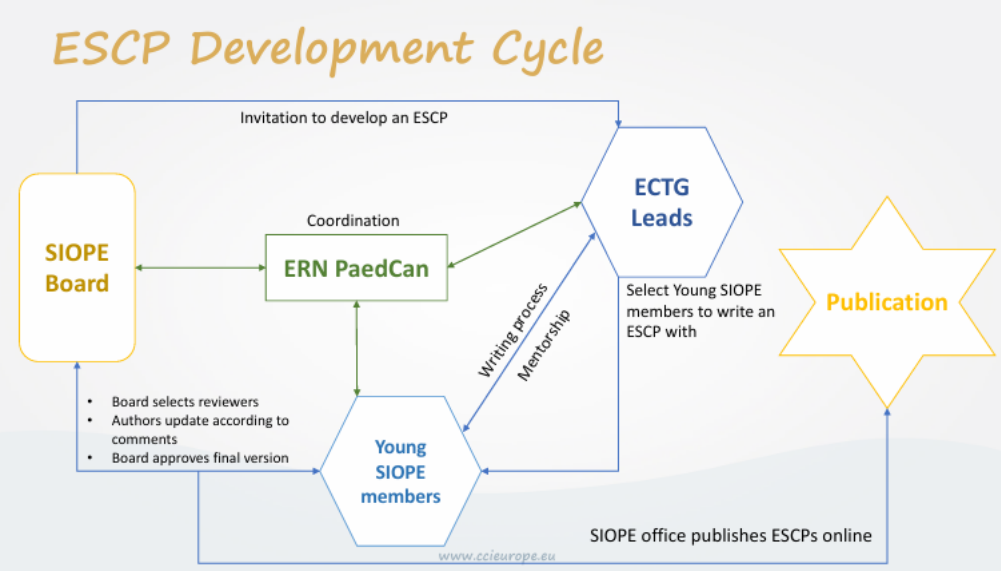


FIGURE 24: ERN_GOLD-WEBINAR_ESCPS_FINAL.PDF

La logique thérapeutique européenne repose sur plusieurs principes communs. Premièrement, la prise en charge doit être assurée dans des centres experts intégrés à des réseaux nationaux et transnationaux, capables de proposer un diagnostic de haute qualité, une stratification du risque, un traitement multimodal et un suivi à long terme. Deuxièmement, le traitement est systématiquement adapté au type tumoral, au stade, aux facteurs biologiques et au profil de risque. Troisièmement, les lignes de traitement intègrent non seulement la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie, mais aussi les soins de support, la prise en charge des toxicités, la réhabilitation et le suivi des séquelles. Enfin, les recommandations européennes sont conçues dans une perspective d'équité d'accès, avec l'idée que la qualité de la thérapeutique dépend autant du protocole que de la capacité du système de santé à le mettre en œuvre. (86)

Je souhaite présenter un exemple de cette structuration fourni par les recommandations européennes pour la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), qui demeure le cancer pédiatrique le plus fréquent. Le document ESCP consacré à la LAL décrit une prise en charge fondée sur une stratification de risque intégrant la réponse initiale au traitement, la maladie résiduelle minimale (MRD), les anomalies génétiques et l'atteinte extra médullaire. Le traitement est organisé en phases successives : induction, consolidation, réinduction, maintenance, avec thérapie dirigée vers le système nerveux central et recours à la greffe de cellules souches dans certaines situations à haut risque. Ce niveau de détail montre bien que, dans le modèle européen, les lignes de traitement ne se limitent pas à une succession de molécules, mais intègrent de manière fine la biologie, la réponse précoce et les toxicités. (87)

Les recommandations européennes pour les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant illustrent également cette logique de spécialisation. Le document ESCP pour le lymphome non hodgkinien distingue trois grands sous-groupes : les lymphomes lymphoblastiques, les lymphomes/agressifs B matures et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Les stratégies thérapeutiques reposent explicitement sur les résultats des essais NHL-BFM, EURO-LB, ALCL99 et de l'essai international sur le rituximab dans les formes B de haut risque. Le texte précise pour chaque sous-type les schémas thérapeutiques, les indications de soins de support, la

prévention du syndrome de lyse tumorale et les adaptations posologiques, ce qui fait de ces guidelines de véritables lignes de traitement opérationnelles. (88)

Enfin, dans le cadre des sarcomes osseux, l'ostéosarcome constitue un autre exemple de standardisation européenne récente. Les recommandations publiées dans le cadre du projet ESCP s'appuient sur la méthodologie ESMO et proposent des recommandations graduées sur le diagnostic, le bilan initial, la stratégie thérapeutique et le suivi. Elles confirment que la prise en charge du haut grade repose sur une stratégie multimodale associant chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie à visée complète et chimiothérapie adjuvante, le schéma MAP (méthotrexate, doxorubicine, cisplatine) restant la référence majeure discutée à partir des essais EURAMOS. Le texte souligne aussi l'importance de la prise en charge dans des centres experts, tant pour la qualité du diagnostic que pour la coordination entre oncologie, chirurgie orthopédique et radiologie. (89)

Il est important de noter que les lignes de traitement européennes ne sont pas uniquement des recommandations médicales ; elles sont aussi soutenues par un environnement réglementaire spécifique. L'EMA impose pour les nouveaux médicaments, des plans d'investigation pédiatrique (PIP) visant à garantir la production de données pédiatriques appropriées. En oncologie, cette exigence réglementaire est particulièrement importante compte tenu de la rareté des maladies et de la nécessité d'un dialogue précoce entre développeurs, cliniciens et autorités. Les guidelines scientifiques pédiatriques de l'EMA encadrent ainsi la méthodologie du développement pédiatrique, y compris en oncologie. (90)
Une partie sera dédié aux PIP et à ACCELERATE dans la suite de la rédaction de cette thèse.

E.E.T.-Pipeline = European Embryonal Tumour Pipeline :

Des projets ciblés tels que E.E.T-Pipeline visent à développer des molécules précliniques pour les tumeurs embryonnaires, particulièrement agressives chez l'enfant. Ces projets s'inscrivent dans une dynamique de recherche translationnelle et de collaboration entre les centres académiques, les industriels et les institutions publiques. (64)

Ces tumeurs, supposées se développer à partir des tissus embryonnaires, sont souvent résistantes aux traitements standards. Contrairement aux cancers de l'adulte, leur apparition précoce est généralement liée à des altérations génétiques d'un nombre restreint de gènes, ce qui en fait des cibles particulièrement intéressantes pour la recherche post-génomique.
Le projet E.E.T-Pipeline a été conçu pour établir un pipeline de molécules précliniques en oncologie pédiatrique. Pour cela, une équipe multidisciplinaire a adopté une approche intégrée reposant sur des technologies de dépistage à haut débit.

Deux canaux de screening ont été mis en place :

- Le premier dédié à l'élaboration de tests diagnostiques modernes.
- Le second consacré au développement de nouveaux médicaments et à la mise en place d'essais précliniques.

Ces deux pipelines sont connectés à une plateforme bio-informatique centralisée, permettant une méta-analyse des données nouvelles et existantes sur les tumeurs embryonnaires. Cette

intégration a permis de transposer les résultats de la recherche post-génomique vers des applications cliniques concrètes en oncologie pédiatrique.

Les molécules développées dans le cadre du projet E.E.T-Pipeline sont conçues pour cibler spécifiquement les tumeurs embryonnaires, mais pourraient également être adaptées à d'autres cancers morphologiquement associés, tels que le cancer du poumon ou le mélanome. Ce projet illustre une avancée significative dans la structuration de la recherche européenne sur les cancers pédiatriques, en combinant innovation technologique, expertise clinique et coordination transnationale.

Perspective Française :

FDR FINALE SANS LOGO TUTELLE AVEC BUDGET 030221

Les stratégies nationales, comme celle portée par l'Institut National du Cancer (INCA) adaptent l'organisation des soins pour mieux intégrer les avancées médicales et organisationnelles dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre les cancers. Ces stratégies visent à garantir l'équité d'accès aux soins, à renforcer la qualité des prises en charge et à soutenir la recherche clinique en pédiatrie.
La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021–2030, portée par l'Institut National du Cancer (INCA), constitue le cadre structurant des politiques publiques en cancérologie en France. Elle s'inscrit dans une logique de planification à long terme visant à améliorer l'ensemble du continuum de prise en charge, de la prévention à la survie après cancer.

Cette stratégie repose sur quatre axes majeurs :

- Renforcer la prévention
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic et garantir que les progrès bénéficient à l'ensemble de la population.

Ce dernier axe est particulièrement essentiel, puisqu'il vise explicitement à réduire les inégalités d'accès aux soins, aux innovations thérapeutiques et aux essais cliniques.

Un point central de cette stratégie réside dans le soutien à la recherche et à l'innovation. Le plan prévoit le financement et la structuration de programmes de recherche, en particulier dans les cancers de mauvais pronostic et en cancérologie pédiatrique, ainsi que le développement des essais cliniques et l'amélioration de leur accessibilité. (91)

Ainsi, la stratégie de l'INCa constitue un levier essentiel entre la production de connaissances scientifiques (guidelines européennes ou internationales) et leur déploiement concret dans les pratiques cliniques. Elle permet d'assurer que les avancées thérapeutiques bénéficient effectivement aux patients, en s'inscrivant dans une logique d'amélioration continue de la qualité des soins et de réduction des inégalités.

-

Pour conclure, Le cancer représente la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus d'un an dans les pays à revenu élevé. Ce constat souligne l'urgence de mettre en place

des mécanismes permettant de surmonter les obstacles réglementaires, scientifiques et économiques qui freinent le développement de médicaments pédiatriques.
De plus, Les lignes de traitement en oncologie pédiatrique en Europe s'appuient sur un modèle à la fois coopératif, gradué et de plus en plus harmonisé. Elles reposent sur un tronc commun de standards organisationnels européens, complété par des recommandations cliniques spécifiques selon les types tumoraux. Cette organisation permet d'articuler excellence scientifique, personnalisation thérapeutique et réduction des inégalités. D'un point de vue de thèse, ce modèle est particulièrement intéressant, car il montre que la question du traitement en pédiatrie ne se réduit pas au choix des médicaments : elle dépend aussi de la capacité des réseaux européens à produire, diffuser et mettre en œuvre des recommandations homogènes dans des systèmes de santé très différents.

m) Organisation des lignes de traitement Américaine

Aux États-Unis, les lignes de traitement en oncologie pédiatrique sont définies à l'échelle nationale par des consensus cliniques, des recommandations professionnelles et des protocoles validés par des institutions telles que le Children's Oncology Group (COG), le National Cancer Institute (NCI) et la Food and Drug Administration (FDA).

Ces lignes de traitement sont régulièrement mises à jour pour intégrer les avancées scientifiques et technologiques, tout en tenant compte des spécificités pédiatriques en matière de pharmacocinétique, de tolérance et de développement.

Aux États-Unis, les lignes thérapeutiques en oncologie pédiatrique s'inscrivent dans un modèle particulièrement structuré, centralisé et fortement articulé à la recherche clinique. Ce modèle repose d'abord sur le rôle pivot du Children's Oncology Group (COG), principal réseau coopératif de recherche en cancérologie pédiatrique, qui fédère plus de 220 institutions et plus de 12 000 experts, et au sein duquel plus de 80 % des enfants et adolescents diagnostiqués d'un cancer aux États-Unis sont pris en charge. Le COG gère plus de 100 essais cliniques actifs et enregistre environ 12 000 patients par an dans ses protocoles, ce qui en fait l'acteur central de la standardisation thérapeutique à l'échelle nationale. Dans ce cadre, les lignes de traitement ne se limitent pas à des recommandations professionnelles générales : elles sont largement construites à partir de protocoles validés dans les essais coopératifs, puis intégrées dans la pratique clinique via les centres spécialisés en oncologie pédiatrique affiliés aux réseaux de recherche. (92)

Sur le plan clinique, le traitement des cancers pédiatriques aux États-Unis repose sur une approche multimodale combinant chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, thérapies cellulaires et, selon les indications, greffe de cellules souches. Le choix thérapeutique dépend du type de cancer, du stade, des caractéristiques biologiques de la tumeur et du niveau de risque du patient ; les cancers les plus fréquents chez l'enfant restent la leucémie aiguë lymphoblastique, les tumeurs cérébrales et autres tumeurs du système nerveux central, les lymphomes, le neuroblastome, la tumeur de Wilms et le rhabdomyosarcome. L'un des traits distinctifs du système américain tient au fait que la recherche clinique est très étroitement imbriquée à la prise en charge courante : de nombreux enfants sont traités dans le cadre

d'essais cliniques, ce qui permet d'évaluer rapidement de nouvelles stratégies thérapeutiques tout en homogénéisant les pratiques à l'échelle du pays. (59)

Cette forte intégration de la recherche favorise l'introduction relativement rapide de l'innovation thérapeutique dans les lignes de traitement. Le programme NCI-COG Pediatric MATCH illustre particulièrement bien cette dynamique : il s'agit d'un essai national de médecine de précision ouvert dans environ 200 hôpitaux pédiatriques et centres universitaires, dans lequel des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de tumeurs avancées reçoivent un traitement ciblé en fonction des altérations moléculaires de leur tumeur plutôt qu'en fonction du seul site anatomique. Cette logique de développement a permis l'intégration progressive de nouvelles approches, comme l'immunothérapie et les thérapies ciblées, dans certains parcours thérapeutiques pédiatriques. L'étude a permis d'inclure 1 371 enfants, adolescents et jeunes adultes répartis dans 13 bras de traitement différents. Le suivi se poursuivra pour l'ensemble des patients recevant un traitement pendant une durée totale de 5 ans à partir de leur inclusion.
Les chercheurs continuent de publier des articles scientifiques concernant les résultats obtenus pour chacun des bras de traitement. Ces publications décrivent en détail les résultats thérapeutiques, les analyses génomiques réalisées ainsi que les enseignements tirés de ces données. (93)

Figure 25: Affiche Pediatric Match Programme

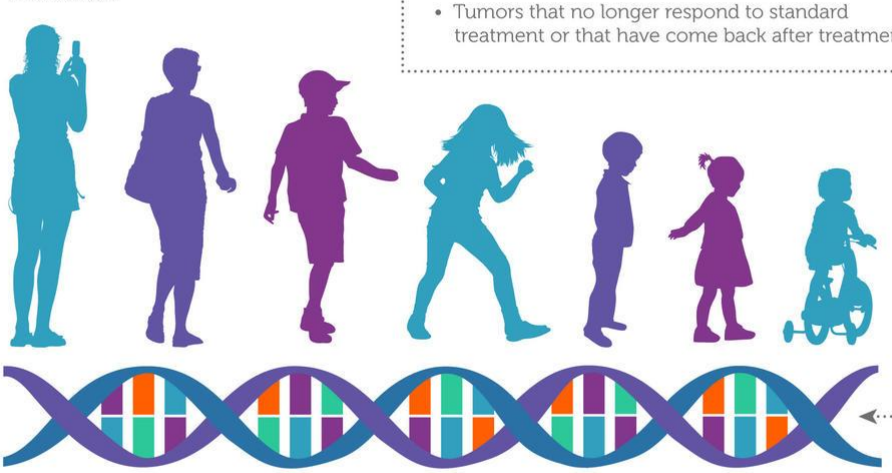
NATIONAL CANCER INSTITUTE

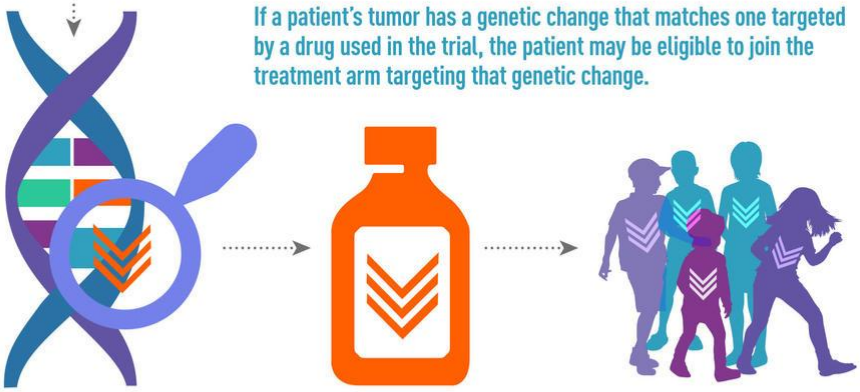
NCI-Children's Oncology Group Pediatric MATCH Trial*

This precision medicine clinical trial, funded by NCI and conducted by COG, matches children and adolescents with treatment based on genetic changes in their tumors.

Pediatric MATCH is for patients ages 1 to 21 who have both:

- Solid tumors, including lymphomas and brain tumors, or histiocytoses
- Tumors that no longer respond to standard treatment or that have come back after treatment





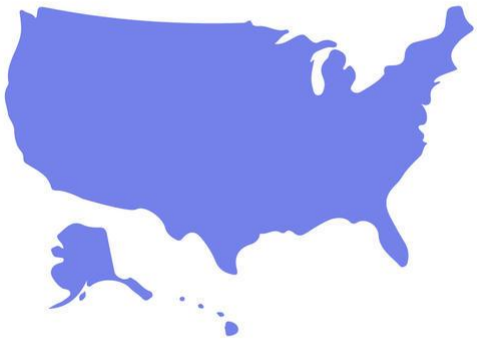
If a patient's tumor has a genetic change that matches one targeted by a drug used in the trial, the patient may be eligible to join the treatment arm targeting that genetic change.

Talk with your pediatric oncologist about whether this trial would be an option for your child.

THE TRIAL IS OFFERED AT ABOUT

—200—

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP SITES



Call NCI's Contact Center (formerly known as the Cancer Information Service) to learn more about the trial or trial locations at 1-800-4-CANCER (1-800-422-6237) for assistance in English and Spanish.

*The Pediatric Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) trial is being led jointly by NCI and the Children's Oncology Group (COG), part of the NCI-sponsored National Clinical Trials Network (NCTN).

cancer.gov/pediatricmatch

Dans cette perspective, l'immunothérapie occupe désormais une place croissante dans les lignes thérapeutiques américaines. Les thérapies par cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells), en particulier les CAR-T anti-CD19, ont profondément modifié la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques B réfractaires ou en rechute chez l'enfant, avec des taux élevés de rémission dans les cohortes étudiées et une forte mobilisation des centres experts autour de leur mise en œuvre.
Elles consistent à modifier génétiquement les lymphocytes T du patient afin de leur permettre de reconnaître spécifiquement un antigène tumoral, comme CD19 exprimé à la surface des cellules leucémiques. Après réinjection, ces cellules modifiées reconnaissent et détruisent les cellules tumorales de manière ciblée.
Parallèlement, les thérapies ciblées se développent selon une logique de médecine de précision. Elles reposent sur l'identification d'anomalies moléculaires spécifiques des cellules tumorales et visent à bloquer les voies de signalisation impliquées dans leur prolifération. Par exemple, les inhibiteurs de BCR-ABL comme l'imatinib ciblent directement la protéine de fusion responsable de la leucémie myéloïde chronique, tandis que le larotrectinib cible les tumeurs présentant des fusions du gène NTRK, indépendamment de leur localisation anatomique. (94) – (95)

Figure 26 : Fonctionnement des thérapies par cellules CAR-T

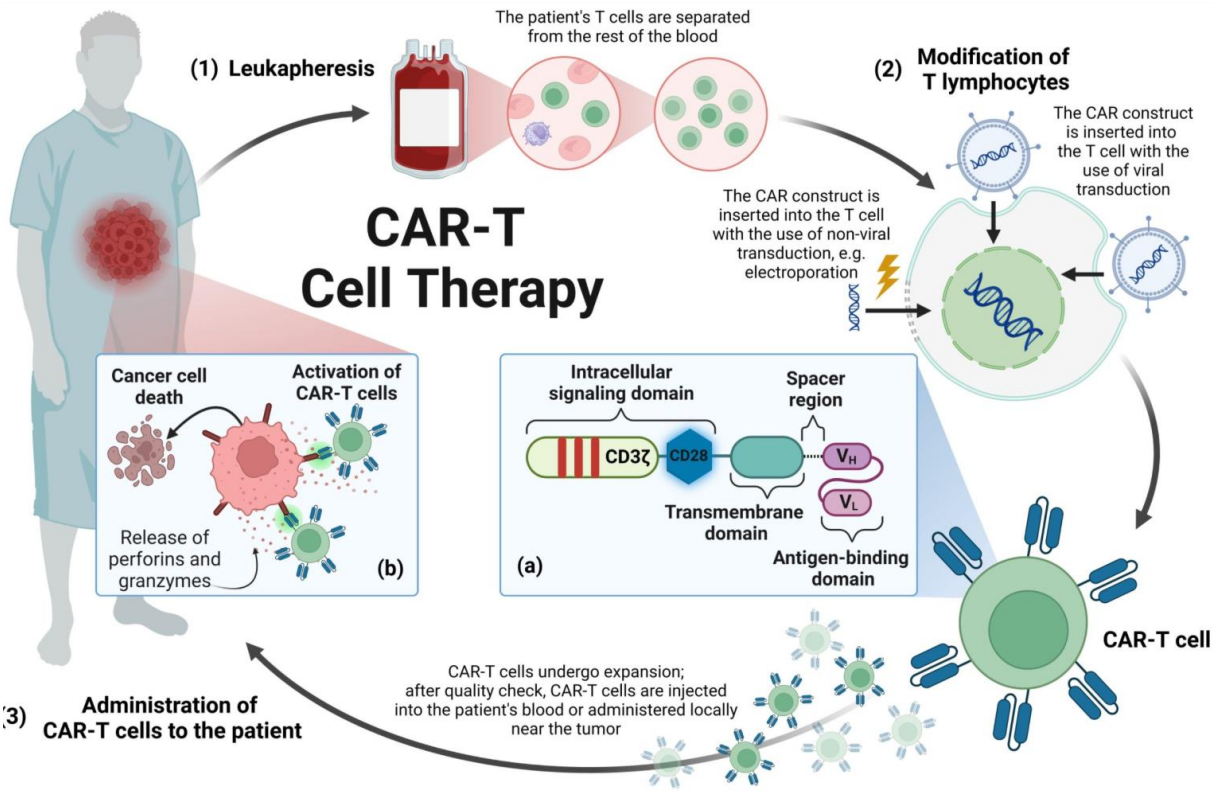


Figure 26: research-on-chimeric-antigen-receptor-mediated-anti-tumor-cell-therapy-1-scaled.jpg (2560×1675)

Ces approches thérapeutiques illustrent une évolution majeure vers une médecine individualisée basée sur le profil génétique des tumeurs, permettant d'améliorer l'efficacité des traitements tout en limitant la toxicité systémique.

Le modèle américain se distingue également par l'importance accordée à l'après-cancer. Les lignes thérapeutiques ne se limitent pas à la phase active du traitement, mais s'étendent au suivi des survivants, en particulier à travers les Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines, qui constituent aujourd'hui une référence pour la surveillance des effets tardifs, des séquelles cardiaques, endocriniennes, neurocognitives, psychologiques et du risque de cancers secondaires. Cette logique est prolongée par les recommandations cliniques de l'American Academy of Pediatrics, qui insistent sur la nécessité d'un suivi structuré, coordonné et prolongé chez les survivants de cancers pédiatriques. (96) – (97)

Sur le plan réglementaire, cette dynamique est soutenue par un cadre législatif spécifique. La FDA encadre le développement pédiatrique via le *Pediatric Research Equity Act (PREA)* et le Best Pharmaceuticals for *Children Act (BPCA*), qui imposent ou encouragent la réalisation d'études chez l'enfant et visent à améliorer la disponibilité des données pédiatriques pour les nouveaux médicaments. En oncologie, la FDA a en outre renforcé son action à travers son *Pediatric Oncology Program*, qui cherche à avancer plus tôt dans la chronologie du développement des médicaments et à appliquer les principes de la médecine de précision au champ pédiatrique, notamment via les listes de cibles moléculaires pédiatriques pertinentes et l'organisation de réunions de conseil précoce avec les développeurs. (99) –(100) – (101)

Cependant, malgré la robustesse de cette organisation, le modèle américain n'est pas exempt de limites. Si l'intégration de la recherche clinique et la centralisation autour du COG favorisent la diffusion rapide de l'innovation, l'accès effectif aux traitements et aux essais cliniques reste inégal selon les États, les assurances et les déterminants socio-économiques. Comme vu lors de la partie précédente (Les Cancers Pédiatriques aux Etats-Unis) ont montré que les enfants noirs non hispaniques et hispaniques ont une survie plus faible que les enfants blancs non hispaniques pour les grands groupes tumoraux, et que ces écarts s'atténuent partiellement après ajustement sur le niveau socio-économique et l'assurance maladie, suggérant un rôle important des inégalités structurelles d'accès aux soins. Ainsi, le modèle américain apparaît comme un système à la fois très performant sur le plan de la standardisation et de l'innovation thérapeutique, mais dont l'efficacité réelle dépend encore de la capacité à réduire les inégalités d'accès et à faire bénéficier l'ensemble des enfants atteints de cancer des avancées issues de la recherche. (102)

Enfin, l'accès aux soins est assuré par une combinaison de systèmes publics et privés, notamment Medicaid et le State Children's Health Insurance Program (SCHIP). Cependant, malgré un système médical avancé, des disparités d'accès persistent selon les États, la couverture assurantielle et les conditions socio-économiques, pouvant influencer l'accès aux traitements et aux essais cliniques. (Cette section est brièvement introduite ici et sera développée de manière approfondie dans les parties suivantes de cette thèse.)

Le modèle américain se distingue par une forte centralisation des protocoles, une intégration étroite de la recherche clinique dans la pratique et une adoption rapide des innovations

thérapeutiques. Cette organisation permet une mise en œuvre efficace des lignes de traitement, tout en soulevant des enjeux importants en matière d'équité d'accès aux soins.

IV. Accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique : cadres, enjeux et limites

IV. Accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique : cadres, enjeux et limites *73*

A. L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique en Europe **77**
n) Réglementation des produits pharmaceutiques en Europe 77
o) Réglementation spécifique en oncologie pédiatrique 78
p) Médicaments nécessaires en oncopédiatrie : notion d'essentiels et réalité d'accès 83
q) Le fardeau économique des traitements en oncologie pédiatrique 96
r) Initiatives européennes visant à améliorer l'accès au marché 96

B. L'accès au marché des traitements pédiatriques aux Etats-Unis **104**
s) Cadre réglementaire des produits pharmaceutiques aux Etats-Unis 104
t) Réglementation et dispositifs incitatifs en oncologie pédiatrique 107
u) L'oncologie pédiatrie, réalités de l'accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique aux Etats-Unis 115
v) Initiatives Américaine en faveur de l'accès à l'innovation 122

H. Vision globale de l'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique **122**
w) Inégalités d'accès aux traitements : déterminants et conséquences 122
x) La médecine de précision : opportunités et limites d'accès 123
y) Les coûts économiques des traitements et enjeux de soutenabilité 126

L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, au croisement des problématiques réglementaires, économiques et cliniques. En dépit des progrès significatifs réalisés en cancérologie pédiatrique au cours des dernières décennies, l'accès à des traitements spécifiquement développés et autorisés pour les enfants demeure limité. En pratique, une grande partie des médicaments utilisés dans les cancers infantiles sont d'anciens produits, souvent non brevetés, disponibles sous forme de génériques et utilisés en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (off-label). Cette pratique, largement répandue en pédiatrie, répond à un besoin médical non couvert mais souligne également les lacunes du développement et de l'évaluation des médicaments pour des populations rares et vulnérables.

Off Label définition :

Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une prescription *off-label*. L'utilisation hors AMM est répandue dans toutes les spécialités de la médecine et peut figurer dans des recommandations de prise en charge. Elle reste incontournable pour les populations « orphelines » de la recherche (maladies rares, enfants, personnes âgées ou femmes enceintes). La prescription *off-label* est légale, mais engage la responsabilité du médecin. En Suisse, celui-ci doit pouvoir justifier son choix par des études scientifiques d'efficacité et de sécurité, il doit informer le patient des risques imprévus possibles et que le remboursement du médicament par les assurances maladie obligatoires n'est pas garanti. (103) - (104)

-

Au cours des 50 dernières années, la sécurité et l'efficacité des traitements chez les enfants et les adolescents ont été établies grâce à des essais universitaires transfrontaliers prospectifs, bien que les informations pédiatriques pertinentes n'aient pas été systématiquement incorporées dans le résumé des caractéristiques du produit. Des écarts importants dans la survie sans maladie à 5 ans des enfants et des adolescents atteints de cancer ont été signalés dans toute l'Europe. On ne sait pas dans quelle mesure les inégalités dans l'accès et la disponibilité des médicaments contribuent à ces écarts. L'accès aux médicaments cytotoxiques par les enfants et les adolescents a été identifié comme une préoccupation majeure dans les pays à revenu faible et intermédiaire.
C'est pourquoi, aujourd'hui, il reste primordial de faciliter l'accès au marché de ces produits de santé afin d'optimiser les chances de survie de ces populations. (105) - (106)

ICH – International Council for Harmonization:

Pour la suite de cette partie je me suis appuyée sur l'étude *« Paediatric extrapolation : a necessary paradigm shift ».*

Au cours des 20 dernières années, le développement de médicaments pédiatriques est passé de l'exclusion systématique des patients pédiatriques des essais cliniques à une considération précoce des études pédiatriques lors du développement adulte, lorsque l'utilisation chez les patients pédiatriques est prévue. Ce changement a été motivé par la législation tant aux États-Unis qu'à l'UE et a conduit à un changement de paradigme : les patients pédiatriques peuvent être traités avec des médicaments dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées, plutôt que de s'appuyer sur des hypothèses souvent trompeuses d'efficacité et/ou de sécurité issues des données adultes. Les progrès dans le développement de médicaments pédiatriques apportent des changements au paradigme actuel et nous enseignent quelques leçons sur le développement de médicaments en général tout en ouvrant la voie à des essais cliniques plus efficaces. (107)

Afin de remédier au manque de médicaments pédiatriques appropriés disponibles sur le marché mondial, la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) a publié la ligne directrice ICH E11 concernant l'investigation clinique des médicaments dans la population pédiatrique. Cette ligne directrice modifie considérablement l'environnement de développement de médicaments pour les enfants. Il a été écrit spécifiquement pour harmoniser, promouvoir et faciliter la recherche clinique de haute qualité et éthique pour les enfants dans les régions de l'ICH, c'est-à-dire les États-Unis, l'Union européenne et le Japon.
Cet article détaille les différents règlements applicables dans chaque région de l'ICH à la suite de la publication de la ligne directrice. La ligne directrice ICH E11 a été initialement publiée en 2000, puis révisée en 2017 (ICH E11(R1)) afin d'intégrer les évolutions méthodologiques du développement pédiatrique. Le rôle des ICH à l'international est d'examiner et d'évaluer les plans pédiatriques, d'émettre des recommandations, de conseiller les sociétés pharmaceutiques sur le contenu et le format des données pédiatriques à collecter et à analyser ainsi que d'éviter d'exposer les populations pédiatriques à des essais cliniques inutiles

ou redondants. Ce cadre réglementaire encourage l'étude et le développement de médicaments pédiatriques, mais il est encore assez difficile de mesurer réellement l'impact de l'ICH E11 sur l'augmentation du nombre de médicaments à usage pédiatrique.
(107) – (108)

Afin de remédier au manque de médicaments approuvés pour l'usage pédiatrique, des législations ont d'abord été adoptées aux États-Unis avec la FDA Modernization Act de 1997, la Best Pharmaceuticals for Children Act de 2002, et la Pediatric Research Equity Act de 2003, puis dans l'UE avec le Règlement pédiatrique de 2002 . Le Règlement européen sur la pédiatrie exige l'approbation préalable d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP), un plan de développement visant à garantir que les données nécessaires soient obtenues pour soutenir l'autorisation chez les enfants. Les demandes d'autorisation de tous les nouveaux médicaments doivent inclure les résultats des études définis dans les PIP convenus par le Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), sauf si une dérogation est accordée. Les essais pédiatriques peuvent être reportés jusqu'après le développement adulte pour des raisons spécifiques. De même, aux États-Unis, un plan d'étude pédiatrique est requis dans certaines circonstances, généralement à la fin de la phase 2, et doit être examiné par le comité d'examen pédiatrique de la FDA. Le PIP et le Plan d'étude pédiatrique sont similaires et généralement compatibles avec une approche globale unique. Sur la base des données recueillies depuis la mise en œuvre du cadre juridique aux États-Unis et au cours des dix premières années du règlement pédiatrique, ces initiatives ont permis d'accroître la disponibilité des thérapies approuvées pour les patients pédiatriques.
(Ces informations seront détaillées dans les parties A et B de la partie IV).

Au-delà des aspects réglementaires, l'accès aux traitements en oncologie pédiatrique soulève également des enjeux économiques majeurs. Les coûts élevés des thérapies innovantes peuvent générer un fardeau financier important pour les systèmes de santé et pour les patients. Des concepts tels que le fardeau financier, la détresse financière ou encore la toxicité financière permettent de décrire les conséquences économiques de la maladie et de son traitement, tant sur le plan objectif (dépenses) que subjectif (impact sur le bien-être des patients). Ces dimensions constituent un élément central dans l'évaluation globale des traitements et dans les décisions d'accès au marché.

Définition : Fardeau financier, détresse financière, difficulté financière, toxicité financière :

Bien que plusieurs de ces termes se chevauchent, des nuances importantes doivent être délimitées. L'expérience financière des populations jeunes atteintes de cancer est multifactorielle et peut entraîner des résultats conséquents.

Fardeau financier :

Une mesure relativement objective de la situation financière personnelle, définie comme le rapport entre les dépenses totales de la poche pour les coûts liés à la santé (dépenses médicales et non médicales) et le revenu total du ménage. Il peut être divisé en trois catégories : les coûts psychosociaux, les coûts indirects (principalement des pertes de productivité) et les coûts directs (Frais médicaux et non médicaux). (109)

Détresse financière :

Une mesure subjective de l'impact de la charge financière sur le bien-être du patient ; capture l'expérience affective et reflète l'étendue de l'inquiétude, de l'anxiété ou de l'angoisse au sujet de la charge financière, vécue ou anticipée. La détresse financière subjective, beaucoup plus complexe à évaluer, résulte de l'accumulation de dépenses dites « Out-of-pocket » (OOP) directement issues des revenus ou indirectes par l'utilisation d'épargne ou la vente de biens ; les préoccupations concernant les coûts et la manière d'y faire face, et le défi de changer les comportements et de mettre en œuvre des stratégies d'adaptation aux coûts (par exemple, chercher une aide financière, réduire les activités de loisirs). (110) – (111) – (112)

Difficulté financière :

Difficulté que l'on pourrait rencontrer pour tenter d'obtenir des ressources financières ; peut s'exprimer dans des domaines tels que les finances, la santé et l'alimentation (par exemple, difficulté à payer les factures, stress financier continu, réduction des médicaments pour réduire les coûts, insécurité alimentaire) (113)

Toxicité financière :

Les conséquences économiques négatives pour les patients résultant des traitements et de la maladie ; véhiculent le fardeau financier personnel néfaste auquel sont confrontés les patients recevant un traitement contre le cancer. L'idée que la toxicité financière peut être réduite par une prise de décision éclairée sur les tests, les procédures et les thérapies qui s'alignent sur les priorités et les ressources financières des patients est implicite. (113)

Figure 27 : Cadre conceptuel de la toxicité financière dans le traitement des patients atteints de cancer.

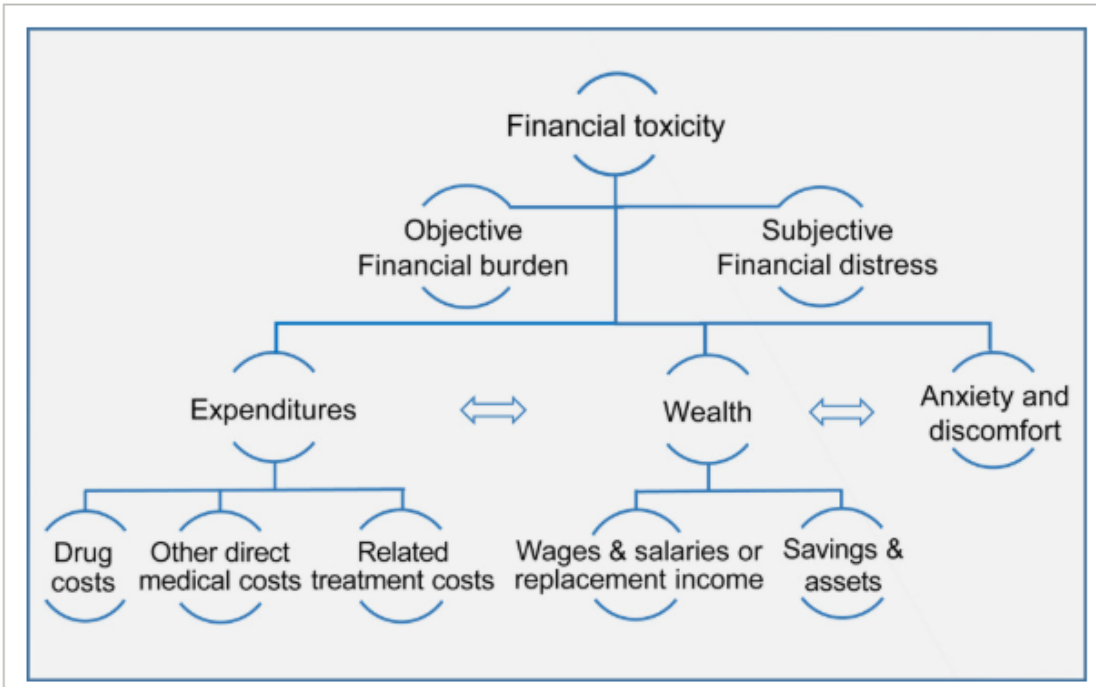


Figure 27 : Le fardeau financier et la detresse des patients atteints de cancer : Comprendre et renforcer l'action sur la toxicite financiere du traitement du cancer - Carrera - 2018 - CA : Un journal specialise en cancer pour les cliniciens - Wiley Online Library: La toxicite financiere resulte a la fois d'un fardeau financier objectif et d'une detresse financiere subjective. Le fardeau financier objectif est du aux couts directs du traitement du cancer, qui augmentent au fil du temps depuis le diagnostic. Ce fardeau financier est relatif aux revenus et aux actifs du foyer du patient atteint de cancer, qui diminuent avec le temps. Une detresse financiere subjective s'ensuit, accompagnee d'une augmentation des depenses liees au cancer et d'une diminution de la richesse, combinee a l'anxiete et a l'inconfort du patient face a son experience du cancer.

Ces concepts révèlent que la question de l'accès au marché des médicaments doit être envisagée au-delà de la seule dimension réglementaire, en intégrant les impacts économiques et sociaux sur les patients, qui conditionnent en réalité l'accès effectif aux traitements.

Cette partie de la thèse vise à analyser les mécanismes d'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique à travers une comparaison entre l'Europe et les États-Unis, deux systèmes de santé aux fondements divergents. Après une analyse des cadres réglementaires et des initiatives spécifiques à chaque région, une vision globale sera proposée afin de mettre en perspective les différences observées, notamment en matière d'accès aux innovations et de coûts des traitements.

A. L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique en Europe

n) Réglementation des produits pharmaceutiques en Europe

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) constitue une étape essentielle pour l'accès des médicaments aux patients. Plusieurs voies réglementaires permettent l'évaluation et l'autorisation des médicaments au niveau national ou européen.

Quatre procédures d'enregistrement des médicaments co-existent dans l'Union Européenne : la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure centralisée et la procédure décentralisée. (135)

La procédure centralisée, coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), permet l'obtention d'une autorisation unique valable dans l'ensemble de l'Union européenne et de l'Espace économique européen. Elle est obligatoire pour certains médicaments, notamment les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les médicaments anticancéreux innovants.

La procédure décentralisée (DCP) permet à un laboratoire d'obtenir simultanément une autorisation dans plusieurs États membres lorsqu'un médicament n'a pas encore été autorisé dans l'Union européenne. Elle repose sur l'évaluation coordonnée par un État membre de référence, avec reconnaissance par les autres États concernés.

La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) s'applique lorsqu'un médicament dispose déjà d'une autorisation nationale dans un État membre. Cette autorisation peut être étendue à d'autres pays européens qui reconnaissent l'évaluation initiale.

Enfin, la procédure nationale permet à un médicament d'être autorisé dans un seul État membre. Elle concerne principalement des médicaments anciens ou destinés à des marchés locaux spécifiques.

Ainsi, si l'AMM peut être harmonisée au niveau européen, notamment via la procédure centralisée, les décisions relatives au prix, au remboursement et à l'accès effectif au traitement restent du ressort des États membres, ce qui explique les inégalités d'accès observées en Europe.

o) Réglementation spécifique en oncologie pédiatrique

Au niveau de l'Union européenne, plusieurs voies réglementaires coexistent, mais la plus structurante pour l'oncologie pédiatrique est la procédure centralisée, coordonnée par l'EMA, qui aboutit à une autorisation unique valable dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne et de l'Espace économique européen. (115) Sur le plan pratique, cette centralisation permet de réduire les divergences réglementaires au stade de l'autorisation initiale, mais elle ne supprime pas les inégalités d'accès, puisque les décisions de prix, remboursement et HTA restent nationales. J'aurai l'occasion de revenir sur l'étude Market access to new anti-cancer medicines for children and adolescents with cancer in Europe publiée en 2022 (Schoot RA, Otth M, Frederix GWJ, Leufkens HGM, Vassal G).

Règlement Européen et Plan d'investigation pédiatrique :

Dans le champ pédiatrique, la réglementation européenne est structurée par le Règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, adopté pour répondre au constat selon lequel de nombreux médicaments utilisés chez l'enfant n'avaient ni été suffisamment étudiés ni été autorisés dans cette population. Ce texte a pour objectif de

stimuler la recherche pédiatrique, d'améliorer la disponibilité de médicaments adaptés et de renforcer l'information figurant dans les résumés des caractéristiques du produit. Il introduit le plan d'investigation pédiatrique (PIP) publié en 2007, défini comme un programme de recherche et développement destiné à générer les données nécessaires à l'utilisation d'un médicament chez l'enfant. En Europe, ce PIP doit être discuté et validé précocement, avant la fin du développement clinique adulte, ce qui différencie l'approche européenne de l'approche américaine. (115)
Ce cadre réglementaire a permis d'intégrer la pédiatrie plus précocement dans le développement de nouveaux médicaments. Toutefois, dans le domaine de l'oncopédiatrie, les limites restent importantes : les cancers pédiatriques sont des maladies rares, les essais reposent souvent sur de petits effectifs, parfois sur des designs à un seul bras, et les données disponibles sont moins compatibles avec les standards habituels d'évaluation réglementaire ou médico-économique. Ainsi, même lorsqu'une AMM pédiatrique européenne est obtenue, l'accès effectif au médicament peut rester retardé par la suite du processus, en particulier par les évaluations HTA nationales et les négociations de remboursement. (116)

Le développement normal d'un médicament exige la réalisation de différentes études permettant de garantir sa qualité, son innocuité et son efficacité. Ces études exigent à leur tour des procédures de planification rigoureuses afin de s'assurer de leur validité, autant sur le plan éthique que scientifique. Pendant le processus de développement, un PIP est élaboré afin de garantir que les données nécessaires à l'usage d'un médicament sur des enfants sont obtenues lorsque cela peut être réalisé sans danger.

Un PIP est à caractère évolutif et contient les éléments suivants indiqués ci-dessous (117) :

- Les besoins de tous les groupes d'âges pédiatriques, de la naissance à l'adolescence, et le calendrier des études sur les enfants par rapport à celles sur les adultes. L'éventail complet des âges pédiatriques doit être couvert, sauf justification contraire.
- Une présentation de la maladie, de son diagnostic et du traitement. Toute différence entre enfants et adultes doit être mise en évidence.
- Une présentation des données disponibles sur le médicament, y compris :
    - Les informations chimiques sur la formulation actuelle ;
    - Les données d'études cliniques et non cliniques.
- La stratégie proposée comporte une partie ou la totalité des aspects suivants :
    - Une description de toute étude non clinique supplémentaire ;
    - Des suggestions de formulation pédiatrique (le cas échéant), y compris des mesures pour adapter la formulation du médicament afin de rendre son utilisation plus acceptable chez les enfants, comme par l'exemple l'utilisation d'une formulation liquide plutôt que de gros comprimés.
- Une description des essais cliniques prévus ou des modélisations/simulations envisagées (usage d'ordinateurs pour prévoir le mode d'action du médicament en usage pédiatrique), y compris :
    - Les détails du calendrier des études chez les enfants, par rapport au plan de développement chez les adultes ;
    - Si les études pédiatriques ne sont pas effectuées en parallèle, un report peut être demandé pour l'achèvement du PIP.

Le PIP est envoyé par le demandeur au Comité pédiatrique (PDCO). La loi exige que le PIP soit déposé avant la fin des études pharmacocinétiques chez les adultes. Le PIP est normalement soumis après une expérience clinique sur des adultes. Si un PIP est effectué et que les données pédiatriques sont incluses dans les informations produit pour l'UE, une extension de six mois du Certificat complémentaire de protection (CCP) est octroyée en récompense.

Le PDCO évalue le contenu d'un PIP, traite toutes les demandes de dérogations et de reports, et fournit une analyse et une critique d'experts afin d'adopter une « opinion » permettant de déterminer si le PIP est acceptable ou non. Le PDCO inclut des représentants des patients. Sur demande, ce comité évaluera les données générées après l'accord octroyé à un PIP. Il maintient également :

- Une liste des produits ou classes de médicaments pour des dérogations ;
- Un inventaire à jour des besoins pédiatriques établi par les données recueillies.

Ce comité utilise ces informations pour conseiller les réseaux de recherche pédiatrique européens sur les maladies à étudier et sur les formulations pédiatriques de médicaments existants.
La législation européenne est constamment remaniée et révisée, ce qui permet d'optimiser le processus d'acheminement des médicaments jusqu'aux patients. L'avis de tous les intervenants est sollicité, y compris médecins, professionnels de la santé, compagnies pharmaceutiques, patients et organisation de patients.

La procédure PIP prend 9 à 10 mois, du moment de la soumission à celui de la décision. Lorsque le demandeur produit une intention de déposer un PIP, le PDCO nomme un « rapporteur » pour diriger l'évaluation et un « pair examinateur » pour vérifier la qualité de l'évaluation à l'intérieur même du comité. Le rapporteur et l'examinateur vérifient le PIP initial et présentent leurs conclusions au PDCO.
Ce processus d'examen prend la forme d'une procédure de 120 jours. Néanmoins, une pause survient à 60 jours pour permettre au PDCO de poser des questions au demandeur. Ces pauses sont normalement de trois mois au maximum, même si leur durée fait l'objet d'un accord au cas par cas avec le PDCO.
Lorsque les réponses du demandeur ont été obtenues, le décompte reprend au 61e jour et la procédure se poursuit sans pause jusqu'à la fin, c'est-à-dire jusqu'au 120e jour. Cela signifie que toute question supplémentaire devra recevoir une réponse pendant le déroulement de la procédure. Si des questions restent sans réponse après la troisième discussion avec le PDCO, ce dernier ou le demandeur peuvent demander une explication verbale. Ceci permet au demandeur de parler directement au comité tout entier.

Il se peut qu'une dérogation de soumission de PIP soit accordée à un demandeur dans les cas suivants :

- Il est vraisemblable que le médicament soit inefficace ou dangereux pour les enfants ;
- La maladie ou le problème concernent uniquement des adultes
- Aucun « avantage thérapeutique considérable » n'a été observé, ou il existe une justification selon laquelle des problèmes de faisabilité empêchent de démontrer un avantage thérapeutique considérable.

Trois types de dérogations sont disponibles :

- Dérogation de classe – conformément à une liste émise par le PDCO des problèmes affectant uniquement les adultes. Le PDCO considère simultanément le retrait de toutes les dérogations de classes (surtout pour les cancers).
- Dérogation complète – pour tous les sous-ensembles pédiatriques et toutes les indications.
- Dérogation partielle – pour un sous-ensemble pédiatrique ou plusieurs, et une indication ou plusieurs.

En 2013, après 5 ans, 45 PIP avaient été approuvés pour 43 médicaments en oncologie. L'oncologie a le deuxième plus grand nombre de PIP après l'endocrinologie.
Cependant, le nombre de nouveaux médicaments en oncologie pédiatrique en phase précoce reste faible en Europe, et la plupart des patients pédiatriques atteints de cancer sont peu susceptibles d'être guérie par un traitement conventionnel. Cette situation soulève des préoccupations majeures en matière de sécurité, d'éthique et de société. Lorsqu'un nouveau médicament n'est pas disponible dans un essai clinique, les oncologues pédiatriques européens sont souvent obligés de le prescrire hors AMM. (118)

Pour chaque PIP, la décision décrit les conditions et les indications pédiatriques, les sous-ensembles de la population pédiatrique requis par le développement pédiatrique et les titres des études à mener.
Sur les 45 PIP approuvées pour 43 médicaments oncologiques. Il s'agissait de 15 PIP (33 %) pour le traitement des leucémies et/ou des lymphomes, de 13 PIP (29 %) pour les tumeurs solides malignes et de 6 PIP (13 %) pour le traitement des tumeurs cérébrales. 9 PIP (20 %) concernaient des médicaments de soins de soutien pour traiter des symptômes ou des affections tels que les nausées et les vomissements, la thrombopénie secondaire et l'anémie… (Annexe 1). Les PIP ont été approuvés pour les tumeurs malignes extrêmement rares chez les enfants telles que la leucémie myéloïde chronique (CML), le mélanome métastatique, la tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) et le cancer de la thyroïde.

Le développement pédiatrique de médicaments anticancéreux est désormais activement influencé par le Règlement européen de la médecine pédiatrique dans le monde. Cependant, la réglementation n'a pas encore permis d'augmenter les essais précoces de médicaments en Europe et de nombreux enfants atteints de cancers avancés se voient encore refuser l'accès à des médicaments innovants. Le processus par lequel les PIP sont dictées par l'indication adulte plutôt que par la biologie des tumeurs et les mécanismes d'action du médicament constitue un obstacle majeur. Les PIP volontaires ciblés ainsi que la révocation de la liste de dérogation des classes oncologiques sont des solutions potentiellement efficaces. De plus, une augmentation de la collaboration précoce entre l'EMA, le Comité pédiatrique et les entreprises pharmaceutiques avec les groupes coopératifs d'oncologie pédiatrique ainsi que les groupes de défense des parents est obligatoire afin de garantir que les PIP soient réalisables, scientifiquement solides et, surtout, répondent aux besoins des enfants atteints de cancer.

EU Pharma Législation – Mise à jour :

La réforme récente de la législation pharmaceutique européenne, communément appelée « Pharma Package », constitue une évolution majeure du cadre réglementaire applicable aux

médicaments en Europe. Proposée initialement par la Commission européenne en avril 2023, cette réforme a fait l'objet de discussions interinstitutionnelles avancées et a entraîné des modifications significatives, notamment en ce qui concerne le développement des médicaments pédiatriques, les incitations réglementaires et les conditions d'accès au marché. En juin 2025, le Conseil de l'Union européenne a adopté sa position de négociation officielle, ouvrant la voie aux discussions avec le Parlement européen dans le cadre du trilogue. Cette réforme vise à moderniser la législation pharmaceutique européenne, en intégrant notamment les cadres applicables aux médicaments pédiatriques et aux médicaments orphelins, tout en poursuivant plusieurs objectifs stratégiques : améliorer l'accès aux traitements, renforcer la sécurité d'approvisionnement, soutenir l'innovation et stimuler la concurrence. (119)

Dans ce contexte, plusieurs évolutions importantes concernent directement les médicaments pédiatriques. Le Pharma Package prévoit tout d'abord une adaptation du régime de protection des données et d'exclusivité de marché. Le nouveau cadre propose une durée standard de huit ans de protection des données, complétée par un an de protection commerciale, avec la possibilité d'extensions conditionnelles, notamment en cas de réponse à un besoin médical non couvert ou de production de données cliniques comparatives robustes dans plusieurs États membres. Bien que ce dispositif maintienne des incitations importantes pour l'innovation, la durée globale de protection pourrait être légèrement réduite par rapport aux régimes précédents, ce qui implique une adaptation des stratégies industrielles, en particulier pour les développements pédiatriques.

Par ailleurs, l'obligation de soumission d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) est maintenue, mais avec une flexibilité accrue. L'introduction d'un « PIP initial » permettrait d'engager plus précocement les discussions avec les autorités réglementaires, tout en autorisant des ajustements progressifs du plan en fonction de l'évolution des données scientifiques. Cette approche est particulièrement pertinente en oncologie pédiatrique, où les incertitudes cliniques sont importantes et où les modèles de développement doivent rester adaptatifs.

La réforme met également l'accent sur l'amélioration de l'accès aux médicaments pédiatriques au sein de l'Union européenne. Il est ainsi envisagé que les entreprises pharmaceutiques soient tenues de commercialiser les médicaments pédiatriques dans l'ensemble des États membres dans lesquels la version adulte est déjà disponible. Cette disposition vise à réduire les inégalités d'accès entre pays, bien qu'elle pose des défis organisationnels, notamment pour les médicaments destinés à des populations restreintes ou nécessitant des formes galéniques spécifiques.

Dans son ensemble, cette réforme constitue une opportunité importante pour améliorer le développement et l'accès aux médicaments pédiatriques en Europe. Elle cherche à trouver un équilibre entre incitation à l'innovation et contraintes réglementaires, dans une logique de soutenabilité à long terme. Toutefois, la mise en œuvre effective de ces mesures dépendra des mécanismes de transposition et d'application, ainsi que des interactions avec les systèmes nationaux d'évaluation et de remboursement.

Son application concrète interviendra à l'horizon 2028-2029. Cette période de transition représente une fenêtre stratégique pour les acteurs du médicament, leur permettant d'adapter leurs stratégies de développement et d'accès au marché, notamment dans le domaine des médicaments pédiatriques innovants.

Enfin, il est important de souligner que le règlement pédiatrique agit principalement en amont de l'accès au marché, en structurant le développement clinique des médicaments. Toutefois, même lorsque les exigences réglementaires sont remplies et qu'un médicament obtient une AMM pédiatrique, l'accès effectif aux traitements dépend ensuite des évaluations nationales de type HTA, des décisions de remboursement et des politiques de prix. Ainsi, le règlement 1901/2006 constitue une pierre angulaire du développement des médicaments pédiatriques, mais ne garantit pas à lui seul un accès équitable et rapide aux traitements en Europe.

p) Médicaments nécessaires en oncopédiatrie : notion d'essentiels et réalité d'accès

Dans le cadre de l'analyse des médicaments nécessaires en oncologie pédiatrique et de la notion de médicaments essentiels, plusieurs travaux récents soulignent que l'identification de ces traitements ne garantit pas leur accessibilité effective.

A ce titre, l'étude menée par Vassal et al. dans le cadre du projet *«Access to Medicines»* de la Société Européenne d'Oncologie Pédiatrique (SIOPE) met en évidence les défis majeurs liés à l'accès aux médicaments anticancéreux pédiatriques en Europe. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'accessibilité des médicaments essentiels utilisés dans le traitement des cancers chez les enfants et les adolescents, en tenant compte non seulement des autorisations réglementaires, mais également de leur disponibilité, de leur coût et de leur adéquation galénique. (120) – (121) – (122)

L'étude repose sur l'analyse de 68 médicaments anticancéreux, dont 24 issus de la liste modèle des médicaments essentiels pour les enfants établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2017. Les données ont été collectées auprès de professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et d'associations de patients dans plus de 30 pays européens, permettant une analyse multidimensionnelle de l'accès aux traitements. (123) – (124)

Les résultats montrent qu'en Europe, une médiane de 51 % des médicaments étudiés est autorisée pour une utilisation chez les enfants, avec des variations importantes entre les pays allant de 22 % à 91 %. Pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, cette proportion est plus élevée, atteignant 69 % en médiane, avec une amplitude allant de 17 % à 100 %. Ces données traduisent une certaine adaptation du cadre réglementaire aux besoins pédiatriques, mais également une hétérogénéité importante entre les États membres.

Malgré ces autorisations, une proportion significative de médicaments reste utilisée hors AMM. Le pourcentage médian de prescriptions off-label est estimé à 35 % pour l'ensemble des médicaments étudiés et à 25 % pour ceux de la liste OMS. Toutefois, cette pratique ne constitue pas nécessairement une limite en oncologie pédiatrique, dans la mesure où elle

s'inscrit fréquemment dans des protocoles cliniques validés par la communauté scientifique, reposant sur des essais académiques multicentriques développés depuis plusieurs décennies.

L'étude met aussi en évidence que l'autorisation réglementaire ne garantit pas l'accès réel aux médicaments. En effet, seuls 44 % des médicaments sont déclarés comme disponibles de manière continue dans plus de 90 % des pays. Les pénuries apparaissent comme le principal facteur limitant, étant signalées pour 72 % des médicaments dans au moins un pays. Ces tensions d'approvisionnement concernent en particulier des médicaments essentiels, tels que les asparaginases et les corticostéroïdes, qui sont au cœur des protocoles thérapeutiques, notamment dans la leucémie aiguë lymphoblastique, première pathologie oncologique pédiatrique en Europe.

Figure 28 : Pourcentage de pays dans lesquels chacun des 68 médicaments a été disponible en continu au cours des 24 derniers mois

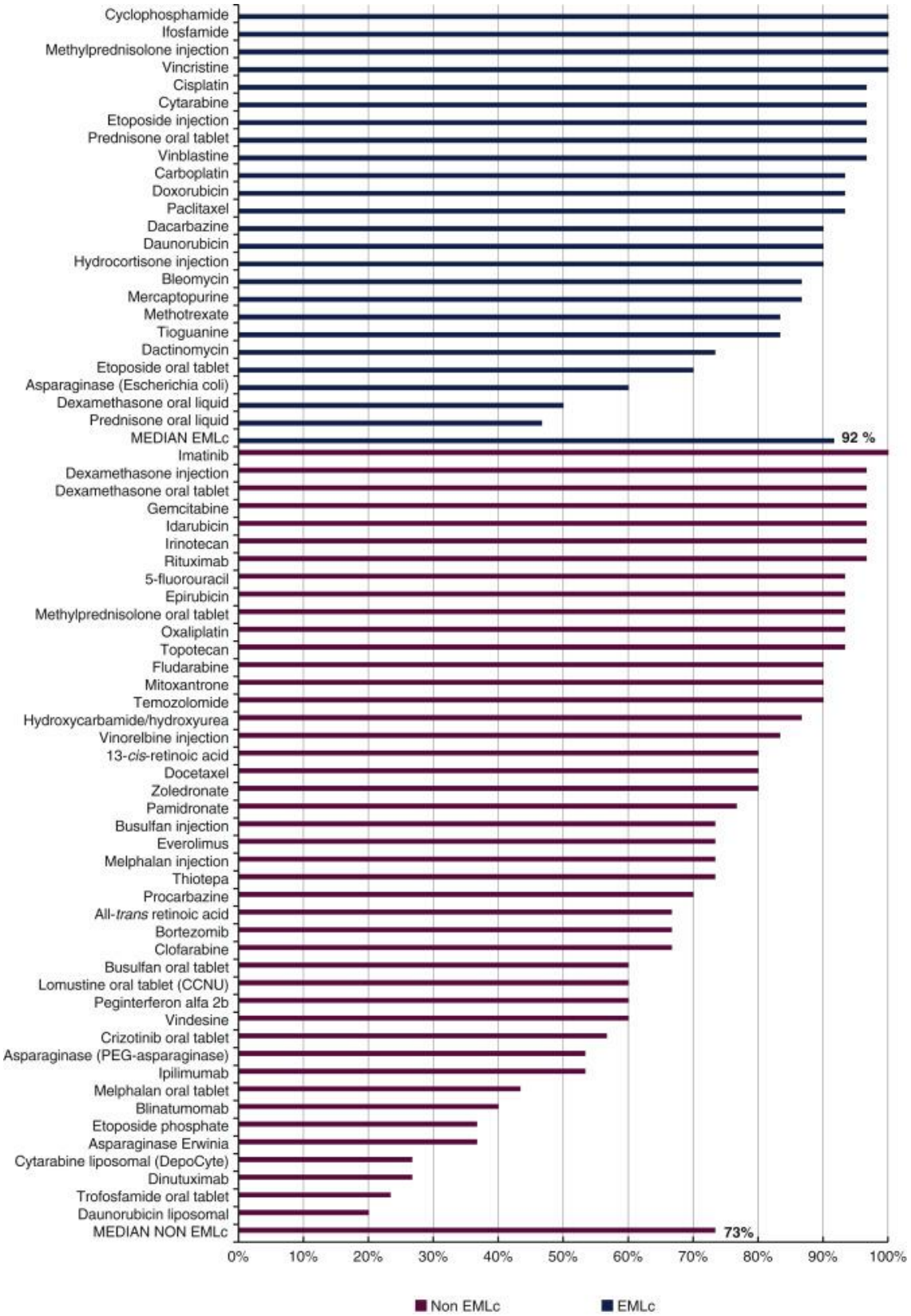


FIGURE 28 : GR1.JPG (671×974) - ACCESS TO ESSENTIAL ANTICANCER MEDICINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS IN EUROPE - ANNALS OF ONCOLOGY

Figure 29 : Nombre de pays signalant des pénuries de médicaments au cours des 24 derniers mois pour chacun des 68 médicaments

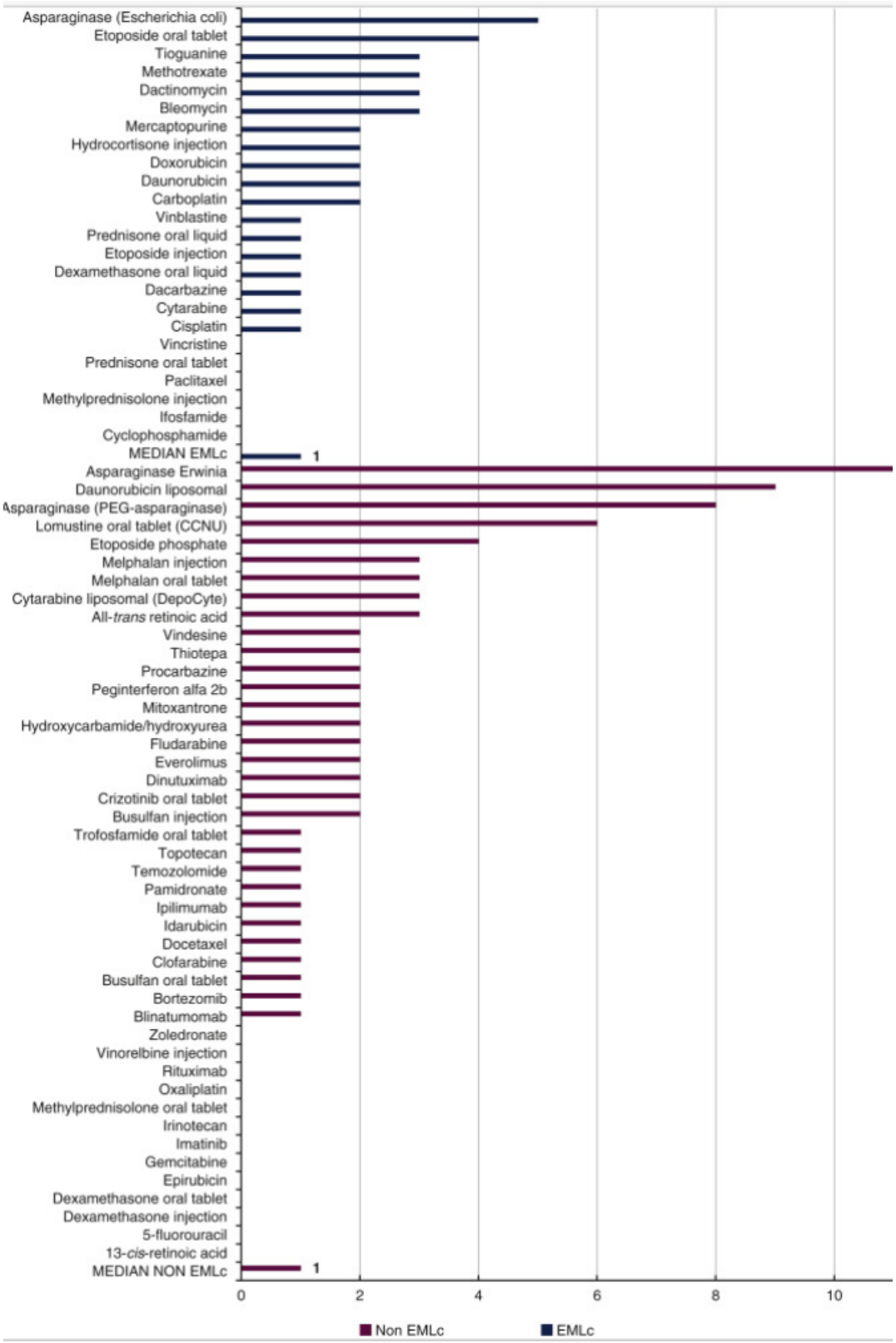


Figure 29 : gr2.jpg (670×998) - Access to essential anticancer medicines for children and adolescents in Europe - Annals of Oncology

Par ailleurs, l'étude souligne d'importantes disparités entre les pays européens. Les difficultés d'accès sont plus marquées dans les pays à revenu plus faible, où les pénuries, les coûts restants à la charge des patients et les contraintes organisationnelles sont plus fréquents. Des frais de copaiement ont ainsi été rapportés dans plusieurs pays, notamment pour les médicaments plus récents et plus coûteux, ce qui peut constituer un obstacle supplémentaire à l'accès aux traitements.

Figure 30 : Relation entre le nombre de pénuries déclarées et le revenu national brut par habitant.

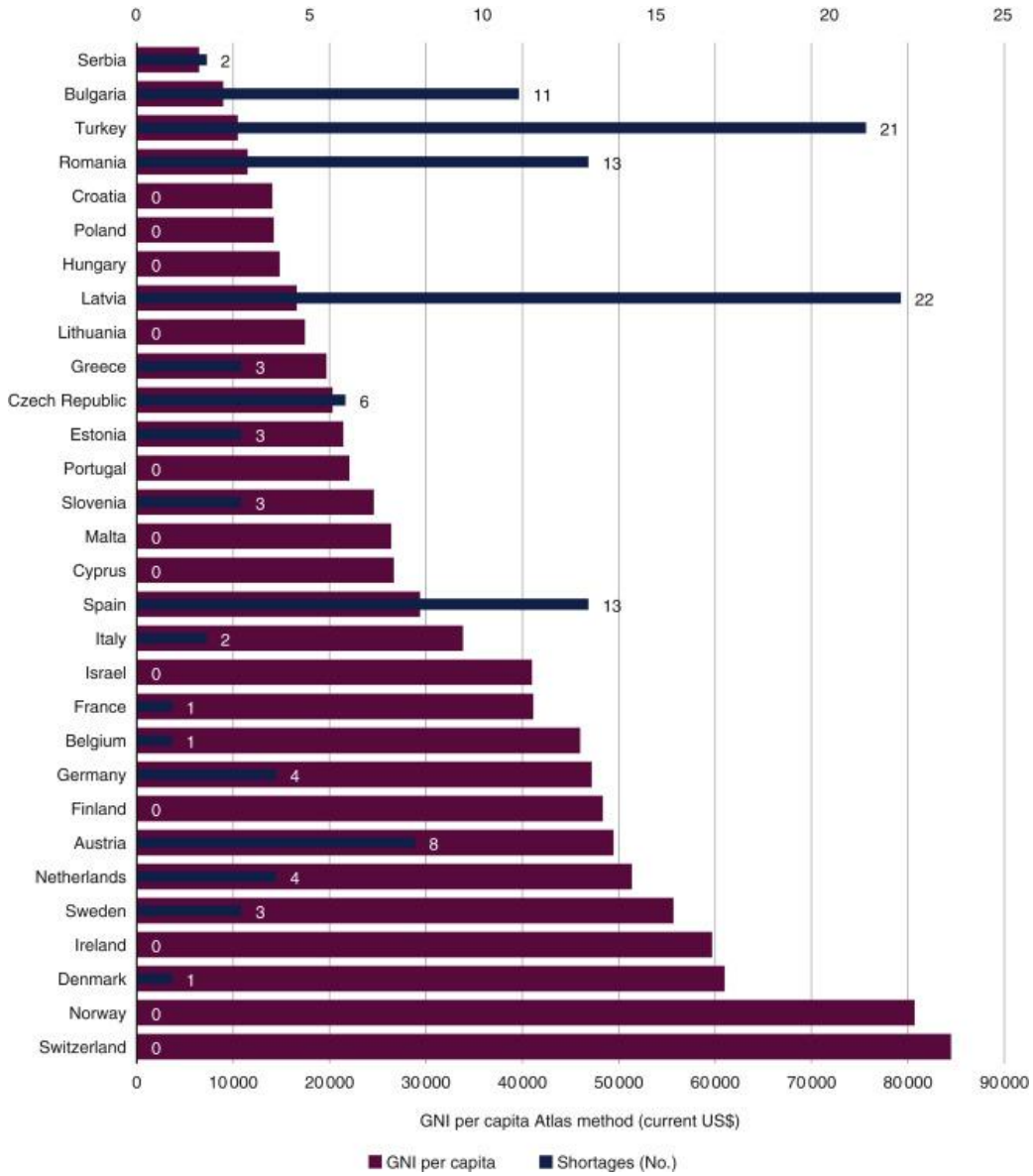


FIGURE 30 : GR3.JPG (661×754) - ACCESS TO ESSENTIAL ANTICANCER MEDICINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS IN EUROPE - ANNALS OF ONCOLOGY

La question des formulations pédiatriques constitue également un enjeu significatif. L'étude révèle qu'environ 27 % des médicaments administrés par voie orale ne sont pas disponibles

sous une forme adaptée à l'enfant. Cette inadéquation peut entraîner des difficultés d'administration, des erreurs de dosage et une détresse pour les familles, soulignant la nécessité de développer des formes galéniques spécifiques à la population pédiatrique.

Ces résultats permettent de distinguer deux problématiques principales dans l'accès aux médicaments en oncologie pédiatrique en Europe. D'une part, l'accès aux médicaments essentiels, souvent anciens et génériques, est parfois compromis par des problèmes d'approvisionnement et de disponibilité. D'autre part, l'accès aux médicaments innovants est limité par des contraintes économiques et organisationnelles, notamment les délais liés aux évaluations nationales de type Health Technology Assessment (HTA) et aux décisions de remboursement.

Ainsi, cette étude met en évidence que l'accès au marché des médicaments en Europe ne se limite pas à l'obtention d'une autorisation réglementaire. Il dépend également de facteurs logistiques, économiques et organisationnels qui conditionnent l'accès effectif des patients aux traitements. Elle souligne la nécessité de politiques européennes visant à sécuriser la disponibilité des médicaments essentiels, à harmoniser les pratiques d'évaluation et à améliorer l'équité d'accès entre les États membres.

D'autre part, l'étude issue du projet SIOPE OCEAN met en évidence d'importantes inégalités dans l'organisation et l'accès aux soins en oncologie pédiatrique en Europe. Basée sur des données provenant de 37 pays et de plus de 380 centres, elle révèle que l'accès aux traitements spécialisés, aux infrastructures de soins et aux innovations thérapeutiques varie considérablement selon les États. (125)

Les résultats sont notamment illustrés par des tableaux comparatifs montrant la disponibilité des traitements et des infrastructures en oncologie pédiatrique selon les pays européens. Le premier tableau présente la disponibilité de différentes modalités thérapeutiques (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, greffes, nouvelles thérapies, essais cliniques, soins palliatifs) dans plusieurs pays européens, regroupés par zones géographiques. Il met en évidence un contraste marqué entre les régions : les pays d'Europe occidentale présentent une disponibilité quasi complète des traitements standards et un accès plus large aux innovations, tandis que les pays d'Europe orientale et du Sud montrent davantage de limitations, notamment pour les thérapies avancées (protonthérapie, nouvelles thérapies, essais cliniques). Ces résultats traduisent des inégalités structurelles liées aux ressources, aux infrastructures et à l'organisation des systèmes de santé.

Figure 31 : Disponibilité des différents aspects infrastructurels et modalités de traitement par pays

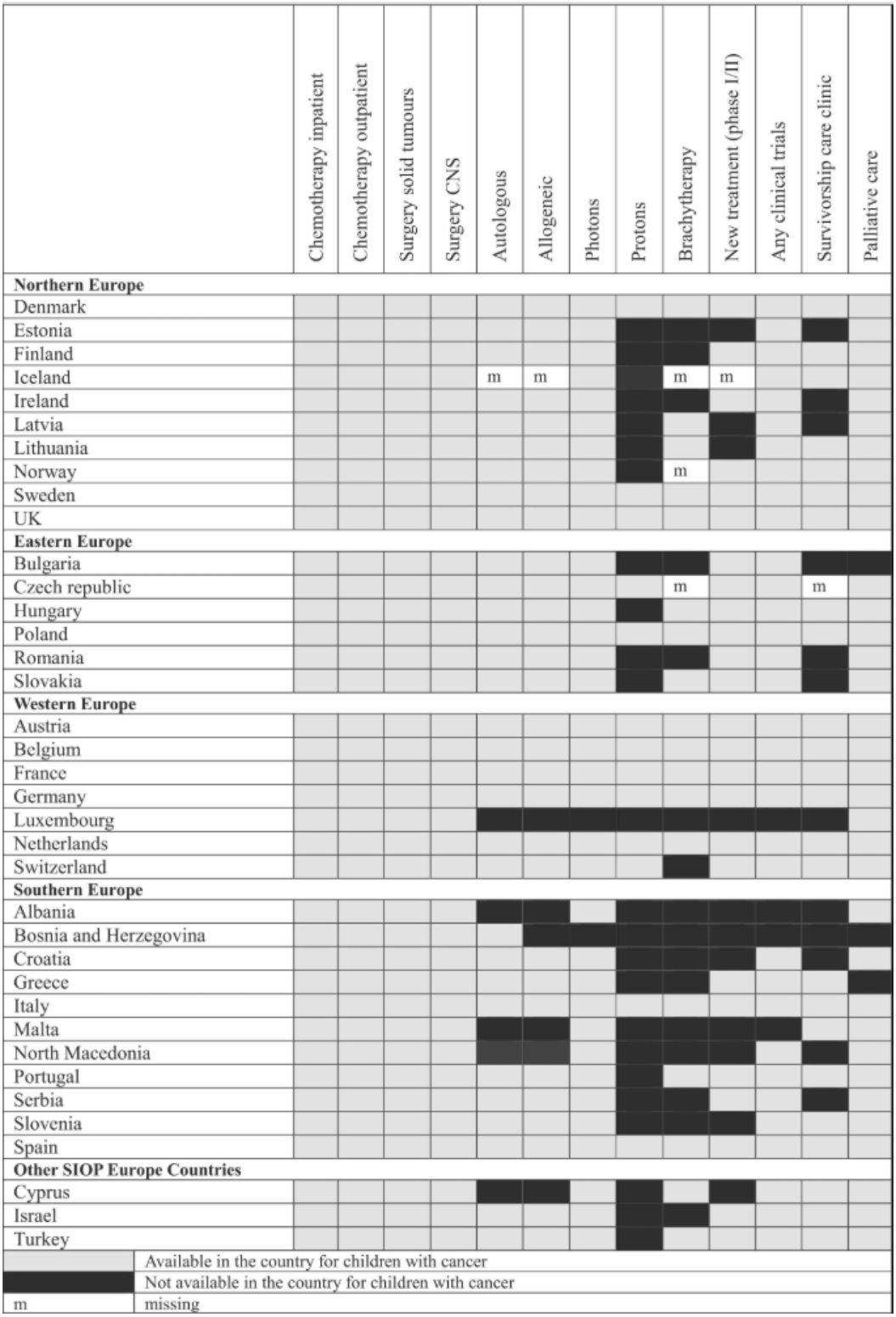


FIGURE 31 : DIFFERENCES DANS LA PRESTATION DES SOINS POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS ATTEINTS DE CANCER EN EUROPE – RESULTATS DU PROJET SIOPE OCEAN - EJC ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

Un second tableau de l'étude met en évidence les disparités liées à l'accès aux soins spécialisés et aux composantes du parcours de traitement, notamment les essais cliniques, les soins de survie et les soins palliatifs. Il montre que l'accès aux essais cliniques et aux innovations thérapeutiques reste limité dans certains pays, particulièrement dans les régions à plus faibles

ressources, ce qui peut réduire les opportunités de traitement pour les patients pédiatriques. Ces différences d'accès s'étendent également aux soins de support et au suivi à long terme, éléments pourtant essentiels dans la prise en charge globale du cancer pédiatrique.

Figure 32 : Disponibilité des boards de tumeurs par pays (n=37)

Availability of tumour boards	Haematological cancer	Solid tumours	CNS tumours
At the hospital	25 (67)	27 (73)	28 (76)
Regional	12 (32)	11 (30)	11 (30)
National	14 (38)	13 (35)	15 (41)
By tumour type	11 (30)	10 (27)	9 (24)
ERN PaedCan	7 (19)	10 (27)	8 (22)
All missing / no board	3 (8)	2 (5)	1 (3)

FIGURE 32 : DIFFERENCES DANS LA PRESTATION DES SOINS POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS ATTEINTS DE CANCER EN EUROPE – RESULTATS DU PROJET SIOPE OCEAN - EJC ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

Ces résultats viennent ainsi renforcer l'idée que la notion de médicaments essentiels en oncologie pédiatrique ne peut être dissociée de leur accessibilité réelle. En effet, même lorsque les traitements sont identifiés comme indispensables sur le plan médical, leur disponibilité dépend fortement du contexte national, des ressources disponibles et de l'organisation des systèmes de soins. L'étude souligne ainsi que les inégalités d'accès aux traitements en Europe ne concernent pas uniquement les médicaments eux-mêmes, mais plus largement l'ensemble de l'environnement de prise en charge, incluant les infrastructures, les essais cliniques et les innovations thérapeutiques.

A la suite de cette analyse des médicaments essentiels, l'étude de Schoot et al. mets en évidence les limites de l'accès aux médicaments innovants en oncologie pédiatrique en Europe. L'étude de Schoot et al., publiée en 2022 dans le European Journal of Cancer, a analysé l'accès au marché de trois médicaments récemment approuvés pour des indications pédiatriques en Europe : blinatumomab, dinutuximab bêta et tisagenlecleucel. (126)

L'étude s'inscrit dans le cadre du SIOPE Access to Medicines Project, qui vise à mieux comprendre les barrières à l'accès aux traitements en oncologie pédiatrique en Europe. Les

auteurs insistent sur le fait que ces retards ont une importance particulière dans ce domaine, car les cancers pédiatriques sont rares, les effectifs de patients sont faibles et les besoins médicaux non couverts restent élevés.

L'étude repose sur une analyse comparative des évaluations réalisées par les agences de Health Technology Assessment (HTA) dans neuf pays européens : la France, l'Allemagne, l'Irlande, l'Italie, les Pays-Bas, la Norvège, la Pologne, l'Écosse ainsi que l'Angleterre et le Pays de Galles. Ces pays ont été sélectionnés afin de représenter une diversité de systèmes de santé et de modèles d'évaluation en Europe.

Trois médicaments anticancéreux récemment autorisés pour une indication pédiatrique ont été retenus comme cas d'étude : le blinatumomab, le dinutuximab bêta et le tisagenlecleucel. Ces molécules présentent des caractéristiques pertinentes pour l'analyse, puisqu'elles illustrent différentes catégories d'innovations thérapeutiques, incluant notamment l'immunothérapie et les thérapies avancées, associées à des coûts élevés et à des enjeux d'accès spécifiques.

L'analyse a ensuite porté sur plusieurs paramètres clés. Tout d'abord, les auteurs ont examiné la présence ou l'absence d'une évaluation HTA pour chaque médicament dans les différents pays étudiés. Ils ont également analysé la nature des décisions prises, en distinguant les recommandations positives, les décisions favorables avec restrictions et les évaluations négatives. Enfin, un indicateur central a été mesuré : le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pédiatrique au niveau européen et la publication d'une recommandation nationale par les agences HTA.

Cette méthodologie permet ainsi d'évaluer non seulement les différences d'appréciation entre les pays européens, mais également l'impact des processus d'évaluation nationaux sur les délais d'accès au marché des médicaments anticancéreux pédiatriques.

Dans un premier temps, les résultats montrent une hétérogénéité significative des processus d'évaluation HTA entre les pays européens. En effet, la réalisation même d'une évaluation spécifique pour les indications pédiatriques n'est pas systématique. Par exemple, pour le blinatumomab, des rapports HTA pédiatriques n'ont été identifiés que dans 5 des 9 pays étudiés, alors que pour le tisagenlecleucel et le dinutuximab bêta, des évaluations étaient disponibles dans l'ensemble des pays analysés. Cette variabilité souligne que la traduction nationale d'une AMM européenne en décisions de remboursement reste incomplète et dépend fortement des politiques nationales.

Concernant la nature des décisions HTA, les résultats indiquent que celles-ci sont majoritairement positives, bien que non homogènes. Sur les 23 décisions identifiées, 18 étaient favorables, 2 favorables avec restrictions et 3 négatives. Une analyse par molécule montre :

- Pour le blinatumomab : 100 % des décisions identifiées étaient positives (5/5) ;
- Pour le tisagenlecleucel : 7 décisions positives et 2 négatives sur 9 ;
- Pour le dinutuximab bêta : 6 positives, 2 avec restrictions et 1 négative.

Ces résultats suggèrent que, malgré des données cliniques souvent limitées en pédiatrie, les agences HTA tendent à reconnaître la valeur thérapeutique de ces traitements, mais avec des niveaux d'exigence variables selon les pays et les contextes.

Figure 33 : Évaluations des technologies de santé (HTA) des trois médicaments étudiés selon les pays

Table 1
Health technology assessments of the three case medicines per country

	UK	Scotland	Poland	Norway	NL	Italy	Ireland	Germany	France
Blinatumomab									
Recommendation	Adult	+	Adult	Adult	NA[b]	+	+	+	+
Restrictions	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Evaluation		?[a]				€	?[c]	[d]	
Tisagenlecleucel									
Recommendation	+	+	–	+	+	+	–	+	+
Restrictions	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Evaluation							€		
Dinutuximab beta									
Recommendation	+ R	+	+	+	+ R	+	–	+	+
Restrictions	No previous dinutuximab, no relapsed or refractory disease	–	–	–	Not for relapsed or refractory disease	–	–	–	–
Evaluation		€	€			€	€		

R; restrictions, NF; not found, NA; not available
Concerns about data, price acceptable € Data convincing, price too high, + Positive decision, + R Positive decision with restriction, - Negative decision, Data convincing and price acceptable, ? No clear recommendation could be extracted from the reports found.
[a] Only an abbreviated report was available for the approval in paediatrics, so no details were available on the evaluation.
[b] No report available, blinatumomab approved for add on list.
[c] Only (positive) decision available on website, no report supporting this decision.
[d] Because of the orphan designation, no efficacy assessment was required and because of acceptable costs, no economic evaluation was performed.

FIGURE 33 : MARKET ACCESS TO NEW ANTICANCER MEDICINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER IN EUROPE

L'un des résultats les plus marquants de l'étude concerne les délais d'accès au marché. Les auteurs mettent en évidence une variabilité importante entre pays dans le temps écoulé entre l'AMM pédiatrique et la décision HTA nationale. Les délais médians observés étaient de :

- 353 jours pour le blinatumomab (intervalle : 193–751 jours)
- 141 jours pour le tisagenlecleucel (intervalle : 77–517 jours)
- 515 jours pour le dinutuximab bêta (intervalle : 0–780 jours)

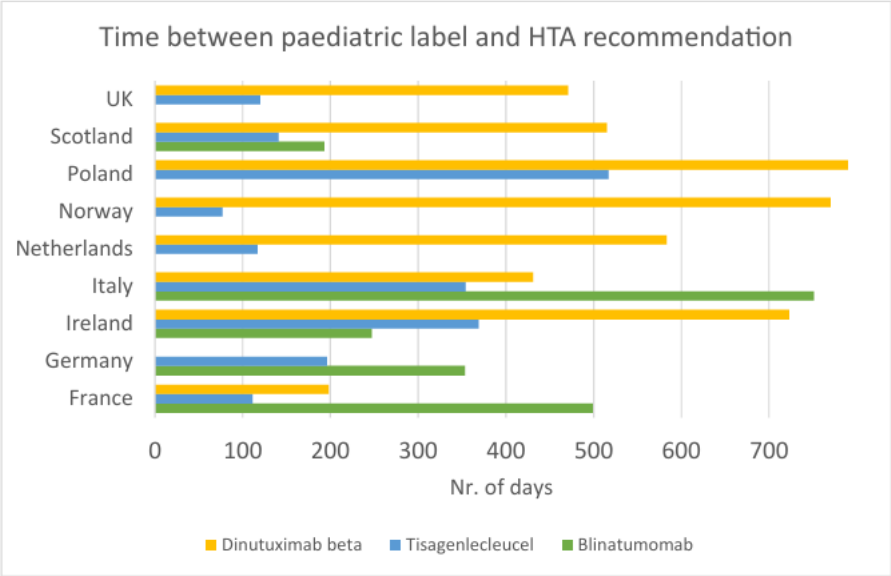
Ces écarts montrent que, pour un même médicament bénéficiant d'une autorisation centralisée européenne, l'accès effectif pour les patients peut varier de quelques mois à plus de deux ans selon le pays.

L'étude met également en évidence des retards survenant en amont même de l'évaluation HTA. Le cas du blinatumomab est particulièrement illustratif : initialement autorisé chez l'adulte, son indication pédiatrique n'a été approuvée qu'après un délai de 1008 jours. Ce constat souligne que les délais d'accès ne sont pas uniquement liés aux procédures d'évaluation nationales, mais également aux stratégies de développement et de soumission des industriels. Les auteurs identifient plusieurs facteurs explicatifs :

- La stratégie de soumission différée des laboratoires selon les pays ;
- Le moment de dépôt des dossiers HTA nationaux ;
- La disponibilité de données cliniques pédiatriques ;

- Les spécificités méthodologiques des essais pédiatriques, souvent différents des essais adultes.

Figure 34 : Temps écoulé entre l'autorisation réglementaire pour une utilisation pédiatrique accordée par la Commission européenne (point de départ) et la recommandation des agences d'évaluation des technologies de santé (HTA) selon les pays



	Date of paediatric label	HTA approval (median nr of days, range)
Blinatumomab	27 Aug 2018	353 (193-751)
Tisagenlecleucel	23 Aug 2018	141 (77-369)
Dinutuximab beta	08 May 2017	515 (0-780)

UK: refers to England and Wales

FIGURE 34: MARKET ACCESS TO NEW ANTICANCER MEDICINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER IN EUROPE

Enfin, l'étude met en lumière les limites des approches classiques d'évaluation HTA dans le contexte de l'oncologie pédiatrique. Les cancers pédiatriques étant des maladies rares, les essais cliniques reposent souvent sur de petits effectifs et des designs non comparatifs (par exemple études à un seul bras), ce qui rend difficile l'application des modèles standards d'évaluation économique et clinique, tels que les analyses coût-efficacité basées sur les QALY ou les comparateurs directs. Cette situation engendre une incertitude accrue dans les décisions HTA, pouvant conduire à des retards supplémentaires dans l'accès aux traitements.

Définition QALY et ICER :

Dans le cadre des évaluations économiques réalisées par les agences de Health Technology Assessment (HTA), deux indicateurs centraux sont utilisés : les Quality-Adjusted Life Years (QALY) et l'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). (127)

Le QALY (Quality Adjusted Life Year) est une mesure synthétique permettant de quantifier le bénéfice en santé d'un traitement en combinant à la fois la durée de vie et la qualité de vie. Plus précisément, un QALY correspond à une année de vie vécue en parfaite santé, tandis qu'une année avec une qualité de vie dégradée est pondérée par un coefficient compris entre 0 (équivalent à la mort) et 1 (santé parfaite). Ainsi, cette mesure permet d'évaluer de manière standardisée les gains de santé associés à différentes interventions et de comparer leur efficacité malgré des contextes cliniques variés

Figure 36 : Formule du QALY



L'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) constitue quant à lui l'indicateur économique central des analyses coût-efficacité. Il est défini comme le rapport entre la différence de coûts et la différence d'efficacité entre un nouveau traitement et une stratégie de référence. Autrement dit, il mesure le coût supplémentaire nécessaire pour obtenir un gain supplémentaire de santé, généralement exprimé en coût par QALY gagné. Mathématiquement, l'ICER correspond à la différence de coûts divisée par la différence de bénéfices en santé entre deux options thérapeutiques.

Figure 37 : Formule de l'ICER



Ces deux indicateurs sont utilisés conjointement par les agences HTA afin d'évaluer la valeur médico-économique d'un traitement. En pratique, l'ICER est comparé à un seuil de disposition à payer (cost-effectiveness threshold), qui correspond au montant maximal qu'un système de santé est prêt à investir pour gagner une unité de santé (un QALY). Par exemple, au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) utilise généralement des seuils compris entre 20 000 et 30 000 livres par QALY pour orienter ses décisions de remboursement. (128)

Cependant, l'application de ces outils en oncologie pédiatrique présente des limites importantes. La rareté des pathologies, la taille réduite des populations étudiées et l'absence fréquente d'essais comparatifs randomisés rendent difficile l'estimation fiable des QALY et, par conséquent, le calcul de l'ICER. De plus, les essais pédiatriques reposent souvent sur des études à un seul bras ou sur des données extrapolées, ce qui accroît l'incertitude des résultats. Ainsi, bien que les indicateurs ICER et QALY constituent des références méthodologiques en évaluation économique, leur utilisation en oncologie pédiatrique est parfois limitée et nécessite des adaptations spécifiques.

-

Au regard de ces constats, les auteurs soulignent la nécessité de renforcer l'harmonisation des approches HTA à l'échelle européenne, d'adapter les méthodes d'évaluation aux spécificités de l'oncologie pédiatrique, et de favoriser une collaboration plus étroite entre les différents acteurs impliqués, notamment les autorités réglementaires, les agences HTA, les industriels, les cliniciens et les représentants des patients, afin d'améliorer et d'accélérer l'accès aux traitements pour les enfants atteints de cancer.

Plusieurs enseignements peuvent être tirés de ces travaux dans le cadre de l'accès au marché des médicaments oncopédiatries en Europe.
D'abord, il faut distinguer deux enjeux différents mais complémentaires :

- L'accès continu aux médicaments essentiels, souvent anciens, génériques, peu chers mais vulnérables aux pénuries ;
- L'accès aux médicaments innovants, plus récents, plus coûteux et plus exposés aux délais HTA et de remboursement.

Ensuite, les études montrent que l'Europe dispose d'un cadre réglementaire robuste, avec un haut niveau d'harmonisation au stade de l'AMM, notamment grâce à la procédure centralisée et au règlement pédiatrique. En revanche, cette harmonisation ne se prolonge pas automatiquement au stade de l'accès effectif, du fait du maintien d'une gouvernance nationale en matière de prix, remboursement et HTA.

Troisièmement, les médicaments requis en oncopédiatrie ne sont pas seulement les innovations de rupture. Les études SIOPE montrent clairement que le socle du traitement reste constitué par des cytotoxiques essentiels, sans lesquels il n'y a pas de prise en charge standardisée ni de survie optimale. Cela signifie que la politique d'accès au marché ne doit pas seulement viser l'entrée rapide des innovations, mais aussi la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement des médicaments plus anciens, qui sont parfois économiquement moins attractifs pour les industriels malgré leur importance clinique.

Enfin, ces études suggèrent que l'amélioration de l'accès au marché en oncopédiatrie en Europe passe probablement par une triple évolution :

- Une meilleure coordination européenne sur les pénuries et la sécurisation des molécules essentielles
- Une plus grande harmonisation des évaluations HTA pour les indications pédiatriques rares

- Une prise en compte plus adaptée des spécificités méthodologiques de l'oncopédiatrie dans les décisions de remboursement, compte tenu des petits effectifs, des données parfois non comparatives et de la forte valeur sociétale de ces traitements

q) Le fardeau économique des traitements en oncologie pédiatrique

Les données européennes récentes mettent en évidence un fardeau financier significatif associé aux traitements en oncologie pédiatrique, reflétant des inégalités importantes d'accès aux médicaments entre les pays. Les études européennes soulignent que, dans plusieurs États européens, des frais de copaiement sont imposés aux patients, variant entre 2 % et 18 % des médicaments étudiés. Pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, ces frais concernent entre 9 % et 25 % des traitements. (129) –(121)

Dans certains pays, notamment en Bulgarie, en Lettonie, en Pologne et en Roumanie, le coût total des médicaments peut être entièrement à la charge des patients, illustrant des limites majeures des systèmes de remboursement. À l'inverse, dans des systèmes de santé plus protecteurs comme en Finlande ou en Espagne, les dépenses restent partiellement couvertes, bien que des restes à charge persistent selon les situations. Ces résultats soulignent une forte hétérogénéité des mécanismes de financement en Europe et mettent en évidence l'importance du contexte socio-économique national dans l'accès aux traitements.

L'étude montre également que les obstacles financiers sont particulièrement marqués dans les pays à faible revenu, où les systèmes de couverture santé sont moins développés. De manière plus générale, ces difficultés sont accentuées pour les médicaments innovants récemment introduits sur le marché, dont les coûts élevés représentent une barrière importante à l'accès. Cette situation est appelée à s'intensifier avec l'arrivée de thérapies innovantes, telles que les cellules CAR-T, dont le prix élevé pose des défis majeurs de financement à l'échelle européenne.

Par ailleurs, face à ces contraintes économiques, les familles de patients sont souvent amenées à recourir à des aides externes, notamment via des organisations non gouvernementales, afin de financer l'accès aux traitements. Ce recours illustre les limites des dispositifs publics de prise en charge et souligne la persistance d'un fardeau financier direct pour les patients et leurs proches.

Ainsi, ces résultats mettent en évidence que, au-delà des enjeux réglementaires, le fardeau financier constitue une limite majeure de l'accès aux traitements en oncologie pédiatrique en Europe. Il révèle que l'accès aux médicaments ne dépend pas uniquement de leur autorisation, mais également de la capacité des systèmes de santé et des patients à en supporter le coût, contribuant à des inégalités importantes entre les États membres.

r) Initiatives européennes visant à améliorer l'accès au marché

En Europe, l'amélioration de l'accès au marché des médicaments oncopédiatries ne repose pas sur une seule mesure, mais sur un ensemble d'initiatives complémentaires allant du

développement réglementaire à la sécurisation de l'accès effectif aux traitements. Le premier pilier étudié dans cette thèse est réglementaire.

Les Lignes directrices Européennes 2011 :

Les lignes directrices sur les soins de santé adaptés aux enfants adoptées par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe en 2011 constituent un cadre de référence visant à intégrer pleinement les droits de l'enfant dans l'organisation des systèmes de santé. Elles s'inscrivent dans la continuité des engagements internationaux, notamment la Convention relative aux droits de l'enfant, et visent à garantir que les services de santé tiennent compte non seulement des besoins médicaux, mais également des besoins psychosociaux, des émotions et des opinions des enfants. (130)-(131)

Ces recommandations reposent sur cinq principes fondamentaux : participation, promotion, protection, prévention et prestation de services qui structurent une approche globale des soins centrée sur l'enfant. La participation de l'enfant constitue un élément central de ce modèle : elle implique son implication progressive dans les décisions relatives à sa santé, en fonction de son âge et de son niveau de maturité. Cette reconnaissance de la capacité évolutive de l'enfant traduit une évolution vers un modèle de soins plus inclusif et respectueux de son autonomie.

Par ailleurs, ces directives promeuvent une organisation des soins fondée sur une approche intégrée et multidisciplinaire, reposant sur une coordination étroite entre les différents acteurs du système de santé. Cette logique, souvent qualifiée de « continuum des soins », vise à assurer la continuité et la cohérence du parcours de soins, depuis le diagnostic jusqu'au suivi à long terme.

L'objectif global de cette approche est de garantir que chaque enfant bénéficie de soins appropriés, délivrés au moment opportun, dans un environnement adapté et par des professionnels qualifiés, contribuant ainsi à renforcer l'efficacité et l'équité des systèmes de santé européens.

Agence Européenne du Médicament (EMA) :

Comme précisé dans la partie précédente, l'EMA joue un rôle central à travers son Paediatric Committee (PDCO) et son action spécifique pour le développement des médicaments anticancéreux chez l'enfant. L'EMA souligne que les PIP sont destinés à garantir que les médicaments anticancéreux pour enfants soient de haute qualité, développés de manière éthique et appuyés par des données appropriées pour justifier leur autorisation. Elle participe aussi à des forums internationaux de pédiatrie oncologique, réunissant cliniciens, industriels, autorités réglementaires et représentants de patients afin de prioriser les classes thérapeutiques les plus pertinentes. Une autre initiative majeure est la mise en place d'outils plus flexibles pour les développements pédiatriques complexes. L'EMA a notamment développé le *stepwise* PIP pilot, qui permet, dans certains cas rares et incertains, une approche plus progressive du développement pédiatrique lorsque toutes les informations ne sont pas disponibles au moment du dépôt initial du PIP. Cette évolution est particulièrement

pertinente en oncopédiatrie, où les petits effectifs, les tumeurs rares et l'évolution rapide des connaissances biologiques rendent parfois difficile la construction d'un plan complet très tôt dans le développement.

Accelerrate & EMA :

Au-delà de la stricte sphère réglementaire, l'Europe a également vu émerger des initiatives multi-acteurs visant à accélérer le développement et l'introduction des innovations en oncopédiatrie. La plateforme ACCELERATE en est l'exemple le plus structurant. Cette plateforme, créée pour accélérer l'innovation thérapeutique chez les enfants et adolescents atteints de cancer, réunit académiques, industriels, régulateurs, autorités HTA, associations de patients et représentants de l'EMA et de la FDA. Son objectif est de prioriser les médicaments les plus pertinents, de favoriser une approche fondée sur le mécanisme d'action plutôt que sur la seule indication adulte, d'améliorer l'accès précoce et de faciliter la coopération internationale. Les Paediatric Strategy Forums, organisés avec l'EMA, ont déjà montré leur impact sur la priorisation des produits et sur la structuration des PIP ; une analyse publiée dans le *Journal of the National Cancer Institute* a montré que 62 % des actifs jugés prioritaires lors de ces forums ont ensuite donné lieu à un PIP, contre seulement 5 % des actifs non priorisés. (132)-(133)

La démarche ACCELERATE vise à favoriser le dialogue entre les parties prenantes : agences réglementaires (EMA, FDA), chercheurs académiques, industriels du médicament, associations de patients et familles. Elle permet d'optimiser les stratégies de développement pédiatrique pour les molécules en cours de développement, y compris celles abandonnées en oncologie adulte mais présentant un potentiel en pédiatrie.

- Améliorer l'accès précoce aux médicaments pour les enfants atteints de cancer.
- Renforcer les compétences réglementaires et scientifiques via des programmes éducatifs.

Les forums stratégiques pédiatriques organisés en collaboration avec l'EMA permettent d'évaluer les opportunités de développement de nouvelles molécules, d'identifier les besoins médicaux non satisfaits et d'orienter les décisions réglementaires et industrielles.

ACCELERATE anime plusieurs groupes de travail portant sur :

- L'accès précoce aux médicaments,
- Les essais cliniques pédiatriques,
- La réutilisation de molécules abandonnées,
- L'harmonisation des exigences réglementaires entre l'Europe et les États-Unis.

La plateforme ACCELERATE a permis :

- De sauver des molécules abandonnées en oncologie adulte pour les repositionner en pédiatrie (ex. inhibiteurs ALK, BRAF).
- De favoriser l'inclusion des enfants dans les essais cliniques, en particulier dans les phases précoces.
- De renforcer la collaboration transatlantique entre les agences réglementaires et les acteurs du développement clinique.

- D'influencer les politiques publiques en matière de recherche pédiatrique et d'accès aux traitements.

Les ateliers ACCELERATE ont porté sur plusieurs types de cancers pédiatriques, notamment :
- Les tumeurs des tissus mous (ex. rhabdomyosarcome),
- Les néoplasmes lymphoïdes (ex. lymphome anaplasique à grandes cellules),
- Les tumeurs embryonnaires (ex. tumeur myofibroblastique inflammatoire).

Ces pathologies, souvent rares et agressives, nécessitent des approches thérapeutiques innovantes et personnalisées, que la plateforme ACCELERATE cherche à promouvoir.

Enfin, Le programme ALADDIN (Advanced Learning and Advocacy for Drug Development Innovation) est un volet éducatif destiné aux jeunes chercheurs, cliniciens et représentants de patients. Il vise à renforcer les capacités en matière de développement de médicaments pédiatriques, en intégrant les dimensions réglementaires, scientifiques et éthiques. (134)

Figure 38 : ACCELARATE en collaboration avec différents partenaires



L'un des derniers exemples de discussion abordés lors de ce groupe de travail concernait le rôle des inhibiteurs de l'ALK dans les cancers pédiatriques. Ces thérapies ciblées ont démontré leur efficacité dans deux indications spécifiques : le lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) en rechute et la tumeur myofibroblastique inflammatoire (IMT) récurrente. Un consensus clinique se dégage ainsi en faveur de la mise à disposition de ces traitements chez les enfants atteints de ces pathologies, en particulier dans les situations de rechute.
Dans cette perspective, les experts soulignent la nécessité de structurer des essais cliniques adaptés, notamment un essai européen dédié à l'ALCL intégrant un inhibiteur de l'ALK, ainsi qu'un essai international pour l'IMT. Toutefois, les différences de profil bénéfice/risque selon les indications doivent être prises en compte : en effet, contrairement au neuroblastome, les

traitements dans l'ALCL et l'IMT peuvent nécessiter des durées d'administration plus prolongées, ce qui impacte l'évaluation de la tolérance à long terme.
Par ailleurs, malgré le nombre limité de patients pédiatriques éligibles aux essais, plusieurs études sont déjà en cours ou en développement, impliquant différents inhibiteurs de l'ALK tels que le crizotinib, le ceritinib, le lorlatinib et l'entrectinib. Dans ce contexte, les travaux de recherche préclinique comparative apparaissent particulièrement utiles, surtout lorsqu'ils sont menés dans des conditions méthodologiques homogènes (mêmes modèles et plateformes expérimentales). Ces approches permettent notamment de mieux orienter la sélection des molécules à évaluer en clinique, en identifiant par exemple leur activité relative sur certaines mutations résistantes, telles que la mutation F1174 observée dans le neuroblastome.
Enfin, le groupe de travail a mis en avant l'intérêt croissant des stratégies thérapeutiques combinées. Des essais tels que CRISP (évaluant le crizotinib en association avec la vinblastine ou le temsirolimus) ou NEPENTHE (fondé sur une approche de médecine personnalisée intégrant un profilage moléculaire des tumeurs) illustrent cette évolution vers des traitements plus ciblés et potentiellement plus efficaces. Ces approches pourraient favoriser la mise en place d'essais cliniques enrichis par des biomarqueurs prédictifs, contribuant ainsi à une optimisation du développement thérapeutique en oncologie pédiatrique. (135)

Dans la continuité de cette logique, l'European regulatory strategy for supporting childhood cancer therapy developments publiée dans l'European Journal of Cancer insiste sur le fait que les décisions réglementaires en pédiatrie ne peuvent être efficaces que dans un environnement de développement collaboratif, guidé par la science et non par la seule transposition des indications adultes. Les auteurs soulignent l'importance du PIP comme plan adaptable au cours du cycle de vie du produit, la nécessité de prioriser les produits selon les besoins scientifiques réels de l'enfant et la valeur ajoutée d'initiatives collaboratives comme ACCELERATE pour rapprocher régulateurs, académiques, industriels et patients. (136)

Access to Medicine Project & SIOPE:

Un autre axe d'initiative européenne concerne non plus seulement l'AMM, mais l'accès réel aux médicaments essentiels. Dans ce domaine, le SIOPE Access to Medicines Project est fondamental. Initié à la suite des travaux du Joint Action on Rare Cancers (JARC) en 2016, ce projet a été lancé pour répondre aux obstacles observés dans l'accès aux médicaments anticancéreux chez les enfants en Europe : pénuries, barrières financières, manque de formulations adaptées et différences dans l'accès au contrôle de la douleur. Le projet vise à établir une liste européenne actualisée de médicaments anticancéreux essentiels en oncopédiatrie, à la proposer à l'OMS pour enrichir la liste des médicaments essentiels pour les enfants, et à ouvrir un dialogue avec les instances HTA pour les nouveaux médicaments coûteux. (137)

Harmonization des Health Technology Assessment:

Le troisième grand levier européen est désormais l'harmonisation de l'HTA. Même lorsqu'un médicament bénéficie d'une AMM européenne, l'accès effectif est retardé par les évaluations nationales de prix et remboursement. Pour répondre à cette hétérogénéité, l'Union européenne a adopté le Règlement (UE) 2021/2282 sur l'évaluation des technologies de santé

(HTA), entré en vigueur en 2022 et applicable à partir de janvier 2025. Ce texte instaure des Joint Clinical Assessments (JCA) au niveau européen pour certaines catégories de produits, dont, dès le 12 janvier 2025, les nouveaux médicaments contre le cancer et les médicaments de thérapie avancée. Le but n'est pas d'unifier les prix et remboursements, qui demeurent nationaux, mais de produire une évaluation clinique commune pouvant être utilisée par les États membres dans leur propre processus HTA. (138)-(139)

Cette évolution est particulièrement importante car l'étude de Schoot et al. a montré que les évaluations nationales HTA sur trois médicaments pédiatriques (blinatumomab, dinutuximab bêta et tisagenlecleucel) étaient très variables selon les pays, tant sur le délai que sur la décision finale, avec des écarts allant de 0 à 780 jours après l'AMM pédiatrique. Cette variabilité contribue directement aux inégalités d'accès au marché en Europe. En théorie, les JCAs devraient réduire une partie de cette hétérogénéité clinique et accélérer les évaluations nationales, même si les décisions de remboursement continueront à dépendre des priorités budgétaires des États membres. (126)

Le réseau Innovative Therapies for Children and Adolescents with Cancer (ITCC):

Le réseau ITCC constitue aujourd'hui un acteur central du développement précoce des médicaments en oncologie pédiatrique en Europe. Ce consortium, qui regroupe 69 centres spécialisés répartis dans 18 pays, a pour mission de faciliter l'accès des enfants et adolescents atteints de cancer à des traitements innovants à travers la conduite d'essais cliniques précoces et collaboratifs. (140)

L'approche développée par ITCC s'inscrit dans un paradigme de médecine de précision, reposant sur le profilage moléculaire des tumeurs afin d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes. Elle intègre également l'utilisation de biomarqueurs prédictifs, permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre à une thérapie donnée, et favorise le développement d'essais cliniques adaptés aux spécificités pédiatriques, notamment en phase précoce.

Dans cette logique, le projet européen ITCC-P4, financé dans le cadre de l'Initiative pour les Médicaments Innovants (IMI), vise à améliorer la sélection des molécules candidates en s'appuyant sur des modèles précliniques dérivés de patients. Ces modèles permettent de reproduire plus fidèlement la biologie tumorale pédiatrique et d'évaluer, en amont des essais cliniques, l'efficacité potentielle de nouvelles molécules ainsi que leur activité sur des sous-types tumoraux spécifiques.

Par exemple, dans les cancers pédiatriques à haut risque tels que le neuroblastome, ces approches permettent d'identifier des thérapies ciblées actives sur des altérations moléculaires spécifiques (comme les anomalies de la voie ALK), et d'orienter les patients vers des essais précoces adaptés. Cette stratégie contribue à optimiser la probabilité de succès des essais et à limiter l'exposition des patients à des traitements inefficaces. (141)

Ainsi, cette initiative illustre une évolution majeure du développement des médicaments en oncologie pédiatrique, passant d'une approche historiquement dérivée de l'oncologie adulte

à une stratégie fondée sur la biologie tumorale et le mécanisme d'action, mieux adaptée aux spécificités des cancers de l'enfant.

Le réseau European Reference Network for Paediatric Cancer (ERN PaedCan):

Le réseau ERN PaedCan constitue une initiative structurante à l'échelle européenne visant à améliorer l'accès aux soins spécialisés pour les enfants et adolescents atteints de cancer. Mis en place dans le cadre des réseaux européens de référence (ERN), ce dispositif a pour objectif de réduire les inégalités d'accès aux soins entre les États membres en facilitant la diffusion de l'expertise médicale et en harmonisant les pratiques cliniques. (142)

Plus spécifiquement, ERN PaedCan favorise le partage d'expertise à travers des outils numériques tels que les tumor boards virtuels, permettant à des équipes multidisciplinaires de différents pays d'échanger sur des cas complexes. Cette organisation permet d'améliorer la prise en charge des patients sans nécessiter systématiquement leur transfert vers des centres spécialisés, en faisant circuler l'information médicale plutôt que les patients eux-mêmes.

Le réseau couvre l'ensemble du territoire européen, incluant les 27 États membres de l'Union européenne ainsi que la Norvège, et rassemble plus de 90 centres experts en oncologie pédiatrique. Cette large couverture géographique permet de mutualiser les ressources, d'optimiser l'accès aux compétences spécialisées et de renforcer la qualité des soins dans des pathologies rares nécessitant un haut niveau d'expertise.

Par exemple, pour des cancers pédiatriques rares ou des situations thérapeutiques complexes, un centre situé dans un pays disposant de ressources limitées peut solliciter l'avis d'experts internationaux via ERN PaedCan, facilitant ainsi l'accès à des stratégies thérapeutiques innovantes ou à des essais cliniques appropriés.

La Commission Européenne :

Dans le cadre de l'amélioration du cadre réglementaire des médicaments en Europe, la Commission européenne a publié, le 25 novembre 2020, la Stratégie pharmaceutique pour l'Europe, visant à garantir un accès équitable à des traitements sûrs, efficaces et abordables, tout en répondant aux besoins médicaux non satisfaits, notamment pour les maladies rares et les populations pédiatriques. (143)
Cette évaluation a mis en évidence que, bien que ces réglementations aient permis de stimuler le développement de médicaments, elles restent insuffisantes pour répondre aux besoins les plus critiques, notamment en oncologie pédiatrique, et présentent des limites en matière d'accès effectif aux traitements.
Dans ce contexte, la communauté européenne de l'oncologie pédiatrique, portée notamment par la SIOPE et CCI Europe, a proposé plusieurs recommandations structurantes visant à adapter le cadre réglementaire aux évolutions scientifiques et aux besoins des patients. (144)

Recommandation 1 : Aligner la réglementation sur la science et les besoins non satisfaits des enfants.

- *Mettre en œuvre une approche du développement des médicaments pédiatriques fondée sur le mécanisme d'action du médicament, la biologie de la maladie et les besoins du patient : cela inclut la suppression de l'article 11b du règlement relatif aux médicaments pédiatriques.*
- *Réduire les retards dans le développement des médicaments pédiatriques.*
- *Mieux adapter les incitations pour assurer un démarrage rapide du développement pédiatrique.*

Recommandation 2 : Garantir l'innovation spécifique aux enfants et le principe du "premier enfant".

- *Faciliter le repositionnement de médicaments échouant chez l'adulte pour le traitement de maladies pédiatriques, lorsqu'il existe une justification scientifique et préclinique.*
- *Encourager le développement et l'autorisation de mise sur le marché de médicaments contre des cibles biologiques pédiatriques spécifiques pour le traitement d'enfants atteints de maladies rares invalidantes et potentiellement mortelles, telles que les cancers pédiatriques, en tant que "premier dans l'enfance".*

Recommandation 3 : Mettre en œuvre la coopération multipartite et la hiérarchisation des priorités en tant que norme.

- *Poursuivre le dialogue et la coopération entre les différentes parties prenantes afin d'améliorer la mise en œuvre des législations relatives aux enfants et mettre en place un mécanisme permettant de donner la priorité aux meilleurs médicaments potentiels adaptés aux besoins non satisfaits des enfants.*

Recommandation 4 : Allouer des investissements publics au développement de médicaments pour les enfants.

- Allouer et intégrer de nouveaux investissements publics durables dans des domaines *spécifiques des médicaments orphelins et pédiatriques, en liaison avec la mission Cancer et d'autres flux de financement d'Horizon Europe [8]. Les progrès requièrent un soutien solide aux plateformes de recherche universitaires internationales dédiées, en lien avec la recherche sur le cancer chez l'adulte et la recherche menée par l'industrie, et en tenant compte de ces dernières.*
- *Permettre aux collaborations universitaires de rassembler et d'utiliser les données massives (Big Data) et de développer de nouvelles applications en matière d'intelligence artificielle afin de favoriser les découvertes révolutionnaires tout au long du continuum de la recherche et des soins. Surmonter les limitations actuelles liées aux silos de données inhérents aux structures (infra) de recherche actuelle, permettra une exploration complète des ensembles de données intégrées avec un grand potentiel pour obtenir de nouvelles connaissances sur la genèse, le développement et la guérison du cancer pédiatrique.*

Recommandation 5 : Aligner l'environnement réglementaire mondial.

- *Aligner le développement mondial de médicaments en oncologie pédiatrique sur la loi RACE pour les enfants.*
- *Organiser le dialogue entre la FDA, l'EMA et les réseaux réglementaires d'autres juridictions afin de garantir un développement rapide, sûr et efficace des médicaments anticancéreux pédiatriques.*

Recommandation 6 : Garantir l'égalité d'accès aux médicaments anticancéreux essentiels et nouveaux et aux médicaments de soins de soutien.

- *Veiller à ce que les médicaments essentiels et les médicaments de soutien utilisés pour traiter les enfants et les adolescents atteints de cancer soient accessibles et abordables pour tous les patients en Europe à tout moment, y compris les mesures visant à lutter contre les pénuries, conformément à la liste des médicaments essentiels pour les enfants élaborées par l'OMS et au projet SIOP Europe en cours sur les médicaments essentiels.*
- *Garantir un accès égal, opportun et abordable aux médicaments nouvellement approuvés pour tous les patients en Europe, garantir l'alignement de l'évaluation des technologies de la santé (ETS) et remédier aux approches cloisonnées entre l'EMA et l'évaluation ETS, en ce qui concerne le développement des médicaments pédiatriques.*

En synthèse, ces initiatives montrent que l'amélioration de l'accès au marché des médicaments oncopédiatries en Europe repose sur une approche intégrée combinant incitation réglementaire, coordination des acteurs et prise en compte des conditions réelles d'accès. Elles mettent en évidence que, malgré des progrès dans l'anticipation du développement pédiatrique et la priorisation des molécules pertinentes, des obstacles majeurs persistent en aval, notamment liés aux délais d'évaluation HTA, aux contraintes de remboursement, aux pénuries et à l'inadaptation de certaines formulations.

Ainsi, l'enjeu ne se limite plus à générer des données pédiatriques, mais à assurer une traduction effective de ces innovations en accès concret et équitable pour les patients. Dans ce contexte, l'harmonisation européenne, bien qu'elle constitue un levier structurant, reste insuffisante pour compenser entièrement les disparités nationales, ce qui souligne les limites actuelles du modèle d'accès au marché en oncologie pédiatrique.

B. L'accès au marché des traitements pédiatriques aux Etats-Unis

s) Cadre réglementaire des produits pharmaceutiques aux Etats-Unis

Aux États-Unis, la réglementation des produits pharmaceutiques repose sur un cadre centralisé dirigé par la FDA dont la mission principale est de garantir que les médicaments mis à disposition sur le marché sont sûrs, efficaces et de qualité. Contrairement à d'autres systèmes, notamment européens, le modèle américain se caractérise par une forte articulation entre développement clinique, évaluation réglementaire et accès au marché, l'autorisation de la FDA constituant une condition essentielle à la commercialisation et, dans de nombreux cas, à l'accès aux traitements pour les patients.

Le processus réglementaire suit une séquence allant de la découverte initiale à la surveillance post-commercialisation. Il débute par une phase de recherche fondamentale et d'études précliniques, durant lesquelles les molécules sont évalués en laboratoire et sur des modèles animaux afin de déterminer leur activité biologique, leur toxicité et leur profil pharmacologique. Ces données sont indispensables pour déposer une demande d'Investigational New Drug (IND), qui conditionne l'autorisation de débuter les essais cliniques chez l'humain.

Une fois l'IND accepté, le médicament est évalué à travers les essais cliniques, organisés en trois phases successives :

- La phase I, menée sur un nombre limité de participants, vise à évaluer la sécurité et la tolérance.
- La phase II explore l'efficacité préliminaire et continue l'évaluation de la sécurité.
- La phase III confirme l'efficacité sur un large échantillon de patients et compare le traitement aux standards de soins existants.

Ces essais constituent la base des preuves scientifiques nécessaires à l'évaluation réglementaire. Ils permettent de déterminer si le médicament présente un rapport bénéfice/risque favorable, notion centrale dans la prise de décision de la FDA.

Figure 38 : Représentation schématique du développement clinique, depuis la phase I jusqu'à l'approbation réglementaire par la FDA.

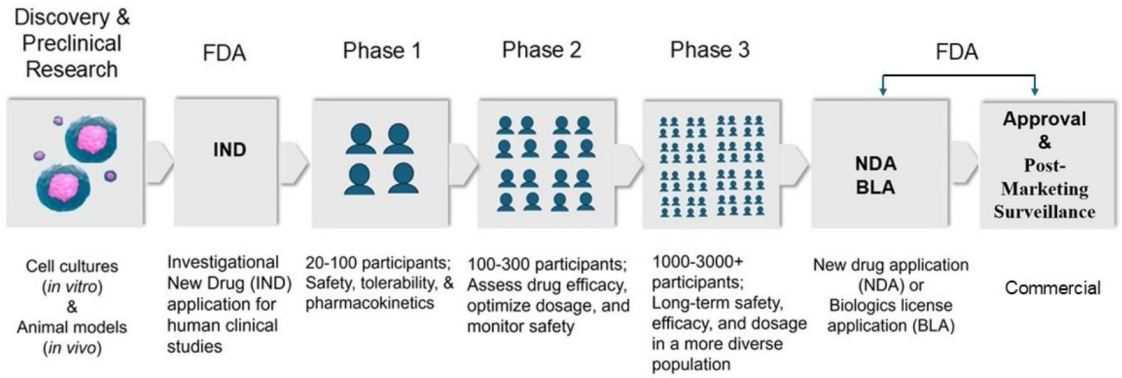


Figure 38: FDA Drug Approval Stages: From Discovery Through Clinical Trials to Market

À l'issue du développement clinique, le laboratoire soumet un dossier complet à la FDA, appelé New Drug Application (NDA) pour les molécules chimiques ou Biologics License Application (BLA) pour les produits biologiques. Cette soumission inclut l'ensemble des données cliniques, non cliniques et de fabrication. La FDA engage alors un processus d'évaluation multidisciplinaire mobilisant des experts en médecine, pharmacologie, statistiques et qualité pharmaceutique. L'agence vérifie notamment :

- L'efficacité démontrée du médicament,
- Son profil de sécurité,

- Les conditions de fabrication,
- Les informations destinées à l'étiquetage et à l'utilisation clinique.

En fonction de cette analyse, la FDA peut :
- Approuver le médicament,
- Demander des données supplémentaires,
- Ou refuser l'autorisation.

Une fois approuvé, le médicament entre en phase de surveillance post-commercialisation, avec un suivi continu de la sécurité et, si nécessaire, la mise en place d'études complémentaires ou de programmes de gestion des risques.

Un élément essentiel du système américain réside dans le développement de procédures accélérées, particulièrement utilisées en oncologie et dans les maladies graves. Afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits, la FDA a mis en place plusieurs mécanismes permettant de raccourcir les délais de développement ou d'évaluation :
- Le *Fast Track*, qui facilite et accélère le développement clinique
- La désignation Breakthrough Therapy, attribuée aux traitements montrant un bénéfice clinique substantiel précoce
- La Priority Review, qui réduit le délai d'évaluation à environ six mois
- L'Accelerated Approval, qui permet une autorisation basée sur des critères intermédiaires, avec une confirmation ultérieure du bénéfice clinique.

Ces mécanismes ont profondément transformé le paysage de l'oncologie, en permettant une mise à disposition plus rapide des innovations thérapeutiques, en particulier pour les cancers graves ou rares. Cependant, ils introduisent également de nouveaux enjeux, notamment en termes d'incertitude clinique initiale et de nécessité de confirmer les bénéfices à plus long terme.

Une autre spécificité du modèle américain réside dans le lien relativement direct entre autorisation réglementaire et accès au marché. Contrairement à l'Europe, où une étape supplémentaire d'évaluation médico-économique conditionne souvent le remboursement, l'approbation par la FDA permet généralement une mise sur le marché rapide, avec une adoption par les systèmes d'assurance publique et privée. Toutefois, cette rapidité ne garantit pas un accès équitable, car le coût des traitements et la variabilité des couvertures assurantielles peuvent constituer des barrières importantes pour certains patients.

Enfin, malgré son efficacité en matière d'innovation et de rapidité d'accès, le système réglementaire américain présente plusieurs limites :
- Une dépendance à des données cliniques souvent initialement générées chez l'adulte,
- Une utilisation croissante de critères substitutifs dans les approbations accélérées,
- Une absence d'intégration directe des considérations économiques dans la décision réglementaire,
- Et des inégalités d'accès liées aux coûts et à la couverture assurantielle.

Ainsi, si la FDA joue un rôle central dans la mise à disposition rapide des traitements, l'accès réel aux médicaments dépend d'un ensemble de facteurs dépassant le cadre strictement réglementaire.

t) Réglementation et dispositifs incitatifs en oncologie pédiatrique

Aux États-Unis, le développement et l'accès aux traitements oncopédiatries s'inscrivent dans un cadre à la fois fédéral, par l'intermédiaire de la FDA, et assurantiel, dans lequel coexistent des programmes publics et privés.

Historiquement, très peu de médicaments ont été développés spécifiquement pour les cancers de l'enfant, en raison de la rareté des indications pédiatriques, de la petite taille des populations éligibles aux essais, et d'un modèle de développement longtemps centré sur les indications adultes plutôt que sur la biologie tumorale pédiatrique. La FDA reconnaît elle-même que l'un des objectifs de son *Pediatric Oncology Program* est précisément de favoriser le développement de médicaments sûrs et efficaces pour les enfants atteints de cancer, en mobilisant les leviers réglementaires existants, notamment le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) et le Pediatric Research Equity Act (PREA). (99) – (145) – (146)

Le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA):

Le BPCA constitue un mécanisme central du cadre réglementaire américain visant à améliorer la disponibilité de données scientifiques chez l'enfant. Cette loi a été promulguée le 4 janvier 2002 (Public Law 107-109), dans un contexte où une proportion importante des médicaments utilisés en pédiatrie ne disposait pas d'informations adéquates en termes de posologie, de sécurité et d'efficacité. (147) – (100)

Le BPCA repose sur une approche incitative et volontaire. Il autorise la FDA à émettre une "Written Request", c'est-à-dire une demande formelle adressée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, spécifiant les études pédiatriques attendues. Cette demande détaille notamment :

- Les populations pédiatriques à étudier (par tranche d'âge)
- Les indications cliniques concernées
- Le design des études (pharmacocinétique, efficacité, sécurité)
- Les délais de réalisation

Lorsque le laboratoire accepte cette demande et réalise les études, il peut bénéficier d'une incitation économique majeure : une extension de six mois d'exclusivité commerciale pour le médicament concerné (qu'il soit encore sous brevet ou bénéficiant d'une exclusivité réglementaire). Cette extension, bien que relativement courte, peut représenter un gain financier extrêmement important, en particulier pour des médicaments à fort chiffre d'affaires. Ce mécanisme a donc fortement incité les laboratoires à investir dans des études pédiatriques pour des produits initialement développés chez l'adulte (par exemple en oncologie, infectiologie ou cardiologie).

Ainsi, le BPCA permet de rééquilibrer l'absence de rentabilité intrinsèque du marché pédiatrique, caractérisé par des patientèles plus restreintes.

Un autre apport majeur du BPCA est l'introduction d'un programme spécifique pour les médicaments hors brevet, souvent négligés par l'industrie car ne générant plus de revenus significatifs. Dans ce cadre :

- Le National Institutes of Health (NIH), via le National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), établit une liste priorisée de médicaments nécessitant des études pédiatriques (148)
- Des financements publics sont alloués pour conduire ces études lorsque les industriels ne répondent pas à la Written Request.

Le BPCA ne vise pas uniquement à générer des données, mais aussi à les intégrer dans la pratique clinique. Une fois les études réalisées, l'agence peut demander une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (labeling).

Malgré son efficacité, le BPCA présente plusieurs limites structurelles :

- Il reste entièrement volontaire (contrairement au PREA)
- Les études sont souvent réalisées après le développement adulte ce qui génère un retard d'accès aux populations pédiatriques
- Il favorise davantage les médicaments commercialement attractifs
- Il ne garantit pas un accès rapide aux traitements

Le BPCA constitue un élément clé de la stratégie américaine visant à améliorer la génération de données pédiatriques. En combinant incitation économique, coordination réglementaire et soutien public via le NIH, il a permis d'augmenter significativement le nombre d'études pédiatriques et d'améliorer l'information disponible sur les médicaments utilisés chez l'enfant. Toutefois, son caractère volontaire limite sa portée, ce qui explique la nécessité de mécanismes complémentaires comme le *Pediatric Research Equity Act PREA* ou, plus récemment, le RACE Act en oncologie pédiatrique.

Le Pediatric Research Equity Act (PREA):

Le Pediatric Research Equity Act (PREA) constitue le second pilier du cadre réglementaire américain en matière de développement pédiatrique. Contrairement au BPCA, il repose sur une approche obligatoire. Introduit initialement en 2003, puis rendu permanent par la Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) en 2012, le PREA confère à la FDA le pouvoir d'exiger des études pédiatriques dans le cadre du développement de certains médicaments et produits biologiques. (146) – (149) – (150) – (151)

Dans ce cadre, toute demande d'autorisation portant sur :

- Un nouveau principe actif
- Une nouvelle indication
- Une nouvelle forme galénique
- Un nouveau schéma posologique
- Ou une nouvelle voie d'administration

peut être assortie d'une obligation de réaliser des évaluations pédiatriques. Ces études doivent permettre de générer des données spécifiques sur l'enfant, notamment en termes de sécurité, d'efficacité, de pharmacocinétique et de dose adaptée selon les différentes tranches d'âge (nouveau-nés, nourrissons, enfants, adolescents).

L'objectif principal du PREA est d'assurer un étiquetage pédiatrique fondé sur des données probantes, permettant une utilisation plus sûre et plus appropriée des médicaments chez les enfants. Contrairement au BPCA, il ne s'agit pas d'un mécanisme incitatif mais bien d'une exigence réglementaire intégrée au processus d'autorisation de mise sur le marché.

Afin d'adapter ce cadre à la réalité scientifique et clinique, le PREA prévoit toutefois des mécanismes d'ajustement :

- Le *waiver* (dispense) : accordé lorsque les études pédiatriques ne sont pas nécessaires ou impossibles (par exemple si la pathologie n'existe pas chez l'enfant, ou si le médicament serait inefficace ou dangereux dans cette population)
- Le *deferral* (report) : permettant de différer la réalisation des études pédiatriques, notamment lorsque leur conduite immédiate n'est pas scientifiquement ou éthiquement justifiée, ou lorsque le développement chez l'adulte doit être finalisé en premier.

Ces mécanismes permettent de concilier l'exigence réglementaire avec les contraintes spécifiques du développement clinique en pédiatrie.
Malgré cette structure robuste, l'impact du PREA est resté longtemps limité dans certains domaines, en particulier en oncologie pédiatrique. Historiquement, l'obligation d'étude était liée à l'indication adulte en cours de développement. Ainsi, si un médicament était développé pour un type de cancer spécifique chez l'adulte mais que cette pathologie n'existait pas chez l'enfant, aucune étude pédiatrique n'était requise, même si la cible moléculaire du traitement pouvait être pertinente chez l'enfant.

Par ailleurs, de nombreux médicaments en oncologie bénéficiaient d'une exemption liée au statut de médicament orphelin, ce qui limitait encore davantage l'application du PREA dans ce domaine. Ces limitations ont contribué à un manque de données pédiatriques pour un grand nombre de thérapies oncologiques innovantes, justifiant par la suite l'introduction de mécanismes correctifs, notamment le RACE for Children Act.

Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act (RACE for Children Act):

C'est précisément pour remédier à cette limite qu'a été adoptée la Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act (RACE for Children Act), intégrée à la loi de la FDA de 2017 et pleinement appliquée depuis le 18 août 2020. Cette réforme marque un tournant majeur en oncologie pédiatrique américaine. Désormais, pour les nouveaux médicaments oncologiques destinés à l'adulte mais dirigés contre une cible moléculaire substantiellement pertinente pour un cancer pédiatrique, la FDA peut exiger une évaluation pédiatrique même si l'indication adulte n'existe pas chez l'enfant. Le RACE Act déplace donc la logique réglementaire d'une approche fondée sur l'indication vers une approche fondée sur le mécanisme d'action et la biologie tumorale, ce qui rapproche davantage le système réglementaire des réalités de l'oncologie de précision. La FDA, avec l'appui du National Cancer

Institute (NCI), publie d'ailleurs des listes de cibles moléculaires pertinentes pour guider l'industrie dans la planification de ces développements. (152) – (153) – (154)

Les premières évaluations du RACE Act montrent un effet réel sur la dynamique des études pédiatriques. Le Government Accountability Office (GAO) indiquait dès 2023 que la loi avait augmenté le nombre d'études pédiatriques planifiées pour des médicaments anticancéreux initialement conçus pour l'adulte, même s'il était encore trop tôt pour conclure à un effet complet sur le nombre final d'autorisations pédiatriques. Une étude publiée dans Pediatrics en 2024 a confirmé que, depuis l'entrée en vigueur du RACE Act, le nombre d'exigences pédiatriques post-approbation a augmenté et que les essais pédiatriques étaient initiés plus précocement dans le développement clinique, parfois avant même l'approbation adulte. En revanche, cette réforme n'a pas totalement levé les obstacles structurels liés à la faisabilité des essais pédiatriques, en particulier les difficultés de recrutement, la dispersion des petites populations et les contraintes opérationnelles de la recherche en oncologie pédiatrique. (152)

Figure 39 : Diagramme de flux des nouveaux médicaments anticancéreux adultes ciblés moléculairement : diagramme de sélection de la cohorte des médicaments.

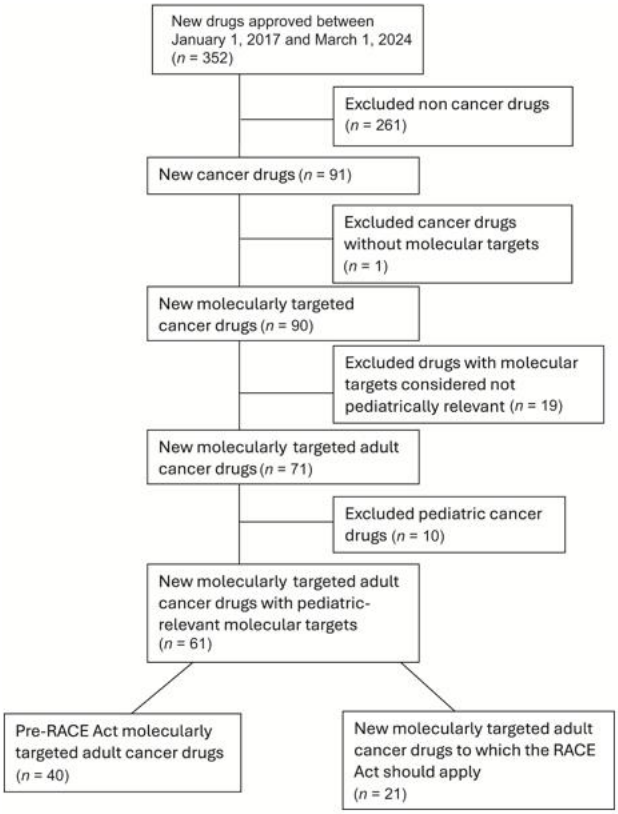


FIGURE 39: THE RACE ACT AND PEDIATRIC TRIALS OF ADULT CANCER DRUGS | PEDIATRICS | AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Ces dispositifs jouent un rôle particulièrement important en oncologie, y compris pédiatrique, lorsque les alternatives thérapeutiques sont rares et que l'urgence clinique justifie une mise à disposition plus rapide.

Pediatric Disease Priority Review Voucher (PRV):

Dans le champ plus spécifique des maladies rares pédiatriques, la FDA a également mis en place le programme de Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher (PRV). Lorsqu'un sponsor obtient l'approbation d'un médicament ou d'un produit biologique pour une maladie pédiatrique rare répondant aux critères légaux, il peut se voir attribuer un voucher de revue prioritaire, utilisable pour un autre produit ou cessible à un tiers. Ce mécanisme vise à renforcer l'attractivité économique du développement pédiatrique dans des domaines où la rentabilité commerciale est structurellement limitée, ce qui concerne de nombreuses pathologies oncopédiatries rares. La FDA a confirmé en 2026 que ce programme resterait actif jusqu'au 30 septembre 2029, date de son extinction actuellement prévue par la loi. (155) – (156)

Par ailleurs, la régulation américaine en oncologie ne se limite plus à la seule démonstration d'efficacité ; elle intègre de plus en plus des considérations de dose optimale et de tolérance sur le long terme, particulièrement importantes en pédiatrie compte tenu de l'exposition prolongée et du risque de séquelles chez les survivants. L'initiative Project Optimus, portée par l'Oncology Center of Excellence de la FDA, vise précisément à réformer le paradigme de sélection des doses en oncologie. Elle cherche à dépasser l'approche historique fondée sur la dose maximale tolérée pour mieux caractériser le rapport bénéfice/risque des thérapies ciblées et des traitements administrés de façon chronique. Même si Project Optimus n'est pas spécifique à la pédiatrie, ses implications sont particulièrement fortes en oncologie pédiatrique, où la qualité de vie et les toxicités tardives pèsent fortement dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques. (157)-(158)

Early and Periodic Screening, Diagnostic and Treatment (EPSDT):

L'approbation réglementaire par la FDA ne garantit pas à elle seule un accès effectif au traitement. Le bénéfice EPSDT (Early and Periodic Screening, Diagnostic, and Treatment) constitue un élément central de l'accès effectif aux soins pour les enfants aux États-Unis, en particulier dans le cadre des programmes publics tels que Medicaid. Contrairement au BPCA et au PREA, qui agissent en amont sur la génération de données pédiatriques, l'EPSDT intervient en aval du processus réglementaire, en assurant la prise en charge des soins et des traitements après leur autorisation. Cette architecture crée une base de couverture relativement robuste pour les enfants éligibles, mais l'accès réel peut encore différer selon l'État, le type de plan, le recours au managed care, la disponibilité des spécialistes et les procédures d'autorisation préalable. (159) – (160) – (161)

Créé dans le cadre de Medicaid, l'EPSDT impose aux États de garantir une couverture large et obligatoire de tous les services médicalement nécessaires pour les enfants et adolescents de moins de 21 ans. Cette obligation inclut non seulement les soins préventifs (dépistage, suivi de développement), mais également les services diagnostiques et thérapeutiques, y compris

les médicaments prescrits, les soins spécialisés et les traitements complexes, tels que les thérapies oncologiques.
Un élément clé de ce dispositif est que la notion de « médicalement nécessaire » est interprétée de manière relativement large. Ainsi, un médicament anticancéreux approuvé par la FDA peut être couvert dans le cadre de l'EPSDT dès lors qu'il est jugé nécessaire pour le traitement de l'enfant, même si :

- Il est utilisé hors indication (off-label),
- Il n'est pas encore largement intégré dans les standards de soins
- Ou son utilisation repose sur des données limitées en pédiatrie.

Concrètement, l'EPSDT permet :

- De réduire les barrières financières à l'accès aux traitements coûteux
- De garantir l'accès à des centres spécialisés et à des soins multidisciplinaires
- De faciliter l'accès à des traitements innovants, y compris dans certaines situations de besoins non couverts.

Cependant, bien que l'EPSDT constitue une garantie réglementaire forte, son implémentation reste variable selon les États. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'accès réel :

- L'organisation locale des programmes Medicaid,
- Les procédures d'autorisation préalable (prior authorization)
- La disponibilité des spécialistes en oncologie pédiatrique
- Et les infrastructures hospitalières locales

En résumé, l'EPSDT joue un rôle fondamental dans la traduction de l'autorisation réglementaire en accès effectif aux traitements. Il constitue un filet de sécurité essentiel pour les enfants éligibles à Medicaid, en particulier dans des pathologies graves comme le cancer. Toutefois, comme pour d'autres éléments du système américain, son efficacité dépend fortement des modalités d'implémentation locales, ce qui contribue à maintenir des variations d'accès aux soins à l'échelle territoriale.

Affordable Care Act (ACA):

Le Patient Protection and *Affordable Care Act* (ACA), adopté le 23 mars 2010, constitue une réforme majeure du système de santé américain visant à améliorer l'accès à une assurance maladie et à réduire le nombre de personnes non assurées. Bien qu'il n'intervienne pas directement dans le processus d'autorisation des médicaments, il joue un rôle déterminant dans la traduction de cette autorisation en accès réel aux traitements, en particulier pour les pathologies coûteuses comme les cancers pédiatriques. Le dispositif repose sur plusieurs leviers complémentaires : l'extension de l'éligibilité à Medicaid jusqu'à 138 % du seuil de pauvreté dans les États participants, la création de marchés d'assurance subventionnés pour les populations ne bénéficiant pas de couverture professionnelle, ainsi que l'introduction de protections renforcées pour les patients, notamment l'interdiction de refus de couverture pour conditions préexistantes, la suppression des plafonds annuels et à vie de remboursement et la limitation des restes à charge pour les assurés. À cela s'ajoute la possibilité pour les jeunes adultes de rester couverts par l'assurance de leurs parents jusqu'à l'âge de 26 ans, mesure particulièrement pertinente pour les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer.

Une étude nationale publiée en 2022 dans JNCI Cancer Spectrum a montré qu'après la mise en œuvre de l'ACA, la part d'enfants et d'adolescents atteints de cancer non assurés avait reculé, avec des gains plus marqués parmi les populations hispaniques et les enfants vivant dans des zones à faibles revenus. Néanmoins, ces progrès n'ont pas supprimé les inégalités structurelles d'accès aux soins, qui restent liées à la pauvreté, à l'appartenance à des minorités, à la géographie et à la fragmentation du système assurantiel américain. (162)-(163)

Les résultats montrent que la population étudiée est majoritairement composée d'enfants blancs, mais inclut également une proportion significative de patients issus de minorités ethniques, notamment les populations hispaniques, afro-américaines et asiatiques. Cette diversité est particulièrement importante dans l'analyse de l'accès aux soins, car plusieurs études ont démontré que les déterminants socio-économiques et ethniques influencent directement l'accès aux services de santé, aux spécialistes et aux traitements anticancéreux.
Au-delà de la répartition démographique, cette étude permet de mettre en perspective les inégalités structurelles d'accès aux soins oncologiques pédiatriques. Les différences observées selon les groupes de population ne se limitent pas à des caractéristiques descriptives, mais sont étroitement liées à des facteurs tels que :

- Le niveau de revenu,
- Le statut d'assurance maladie,
- La localisation géographique (zones urbaines vs rurales),
- Et l'accès aux centres spécialisés.

Ces éléments sont particulièrement pertinents dans le cadre de l'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique. En effet, même lorsqu'un médicament est approuvé par la FDA et théoriquement disponible, l'accès effectif dépend de la capacité des patients à intégrer un parcours de soins spécialisé. Or, les données de cette étude suggèrent que certains sous-groupes de population, notamment ceux vivant dans des zones plus défavorisées ou éloignées des centres de référence, peuvent rencontrer davantage de difficultés pour accéder rapidement à un diagnostic, à un oncologue pédiatrique ou à des traitements innovants.
Par ailleurs, la distribution de l'âge entre enfants et adolescents permet également d'illustrer les spécificités des populations AYA (adolescents et jeunes adultes), qui présentent historiquement des disparités d'accès aux soins et des résultats cliniques parfois moins favorables. Cette transition entre pédiatrie et oncologie adulte constitue un enjeu important dans l'organisation des parcours de soins et dans la mise à disposition des traitements adaptés.

Figure 40 : Caractéristiques des patients enfants et adolescents atteints de cancer lors du diagnostic initial

Table 1. Characteristics of newly diagnosed pediatric and adolescent cancer patients[a,b]

Characteristics	Total No. (%)	Pre-ACA (2010-2013) No. (%)	Post-ACA (2014-2017) No. (%)
Total No.	63 377	31 714	31 663
Age at diagnosis, y			
0-4	21 896 (34.5)	11 269 (35.5)	10 627 (33.6)
5-9	12 860 (20.3)	6423 (20.3)	6437 (20.3)
10-14	14 740 (23.3)	7218 (22.8)	7522 (23.8)
15-17	13 881 (21.9)	6804 (21.5)	7077 (22.4)
Race and ethnicity[c]			
Hispanic	10 767 (17.4)	5360 (17.2)	5407 (17.5)
Non-Hispanic Black	7416 (12.0)	3825 (12.3)	3591 (11.6)
Non-Hispanic Other[d]	4307 (6.9)	1981 (6.4)	2326 (7.5)
Non-Hispanic White	39 545 (63.7)	19 956 (64.1)	19 589 (63.4)
Unknown	1342	592	750
Sex			
Male	33 923 (53.5)	16 948 (53.4)	16 975 (53.6)
Female	29 454 (46.5)	14 766 (46.6)	14 688 (46.4)
Zip code level median household income[c]			
Low (≤138% FPL)[e]	4723 (7.5)	2436 (7.7)	2287 (7.3)
Middle (139%-400% FPL)[e]	52 787 (83.7)	26 326 (83.4)	26 461 (84.0)
High (>401% FPL)[e]	5557 (8.8)	2788 (8.8)	2769 (8.8)
Unknown	310	164	146
Residence MSA status[c]			
Metropolitan	51 842 (85.1)	25 907 (85.1)	25 935 (85.0)
Non-MSA urban	8166 (13.4)	4065 (13.4)	4101 (13.4)
Non-MSA rural	938 (1.5)	470 (1.5)	468 (1.5)
Unknown	2431	1272	1159
Cancer site[c,f]			
Leukemias, myeloproliferative, and myelodysplastic diseases	15 946 (25.2)	8167 (25.8)	7779 (24.6)
Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms	9103 (14.4)	4556 (14.4)	4547 (14.4)
CNS	12 001 (19.0)	6064 (19.1)	5937 (18.8)
Non-CNS solid tumors[g]	18 234 (28.8)	9102 (28.7)	9132 (28.9)
Rare tumors[h]	8009 (12.7)	3784 (11.9)	4225 (13.4)
Unknown	84	41	43

FIGURE 40: OP-JNCS220006 1..5

En définitive, *l'Affordable Care Act* a profondément amélioré l'accès à la couverture de santé aux États-Unis et constitue un élément clé du continuum d'accès au marché des médicaments, en assurant que les innovations thérapeutiques puissent, au moins en partie, être transformées en accès concret pour les patients.

Le Children's Oncology Group (COG):

Enfin, la qualité et la continuité des soins en oncologie pédiatrique aux États-Unis reposent également sur des infrastructures coopératives majeures, au premier rang desquelles le Children's Oncology Group (COG). Créé en 2000 à partir de la fusion de plusieurs groupes coopératifs historiques (notamment le Children's Cancer Group et le Pediatric Oncology Group), le COG constitue aujourd'hui le plus grand réseau mondial de recherche clinique en oncologie pédiatrique, regroupant plus de 200 centres en Amérique du Nord et à l'international. Son objectif est de coordonner les essais cliniques, d'améliorer les standards thérapeutiques et de garantir une prise en charge homogène et fondée sur les preuves pour les enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de cancer. (164)

Le COG joue un rôle central dans la structuration du développement clinique, en mettant en œuvre des protocoles multicentriques standardisés qui permettent de traiter un grand nombre de patients tout en générant des données robustes. Historiquement, ce modèle coopératif a fortement contribué à l'amélioration des taux de survie en oncologie pédiatrique, notamment grâce à l'harmonisation des pratiques, à l'optimisation des traitements et à la

diffusion rapide des innovations thérapeutiques. Dans de nombreux cas, l'accès aux traitements en oncologie pédiatrique aux États-Unis est directement lié à la participation à ces essais cliniques, ce qui illustre le rôle structurant du COG dans la mise à disposition effective des médicaments.

Au-delà du traitement initial, le COG intervient également dans la prise en charge à long terme des patients, à travers ses Long-Term Follow-Up Guidelines, qui constituent un référentiel majeur pour le suivi des survivants de cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte. Ces recommandations permettent d'anticiper et de surveiller les effets tardifs des traitements (toxicités cardiovasculaires, endocriniennes, secondaires, etc.) et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire sur le long terme. Elles contribuent ainsi à structurer le concept de survivorship, en intégrant la qualité de vie et la prévention des complications dans le parcours de soins. (164)

Dans le cadre de l'accès au marché des médicaments oncopédiatries, le COG joue donc un rôle clé en assurant le lien entre développement clinique, diffusion des innovations et intégration dans la pratique médicale. Contrairement à un système reposant uniquement sur des décisions réglementaires ou économiques, l'organisation en réseau permet de réduire les délais d'accès aux traitements pour les patients inclus dans les protocoles, tout en garantissant une homogénéité des standards de soin.

Cependant, malgré ces avancées, la mise en œuvre effective des recommandations et des protocoles du COG reste hétérogène selon les territoires et les structures de soins. L'accès à un centre participant au réseau, le statut assurantiel, les contraintes géographiques ou encore les modalités de prise en charge peuvent influencer la capacité des patients à bénéficier de ces standards. Par conséquent, si le COG constitue un levier majeur d'amélioration de la qualité et de la continuité des soins, son impact demeure partiellement conditionné par les inégalités structurelles du système de santé américain.

En définitive, le Children's Oncology Group illustre l'importance des infrastructures organisationnelles dans l'accès réel aux traitements, en complément des dispositifs réglementaires (FDA, PREA, BPCA) et des mécanismes de couverture (ACA, Medicaid, EPSDT). Il participe à transformer l'innovation thérapeutique en bénéfice clinique concret, tout en mettant en évidence les limites liées aux disparités d'accès au sein du système américain.

Dans ce contexte, malgré un cadre réglementaire et organisationnel structuré, l'accès aux médicaments oncopédiatries aux États-Unis demeure conditionné par de multiples facteurs au-delà de l'autorisation elle-même. Cette complexité met en lumière les limites du système et conduit à s'interroger plus largement sur les enjeux actuels d'accès aux traitements, qui feront l'objet de la partie suivante.

u) L'oncologie pédiatrie, réalités de l'accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique aux Etats-Unis

L'accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique aux États-Unis ne peut être appréhendé à travers la seule autorisation réglementaire délivrée par la Food and Drug

Administration (FDA). Comme en Europe, l'autorisation de mise sur le marché ne constitue qu'une étape du parcours d'accès. Toutefois, dans le système américain, les enjeux de disponibilité effective, de couverture assurantielle, de capacité territoriale d'offre de soins et de soutenabilité financière jouent un rôle déterminant dans l'accès réel des enfants et adolescents aux traitements du cancer. Ainsi, les réalités américaines de l'accès au marché doivent être envisagées de manière large, en intégrant à la fois la disponibilité des médicaments essentiels, les disparités géographiques d'accès aux centres spécialisés, la fragmentation assurantielle, ainsi que la toxicité financière qui pèse sur les familles. (165)

Disponibilité des médicaments, aspect démographique et sociale :

Une première limite concrète de l'accès au marché réside dans la disponibilité des médicaments jugés essentiels.

En 2019, Unguru et al. ont proposé, dans *JAMA Pediatrics*, une liste de 47 agents de chimiothérapie et de soins de support essentiels pour les enfants atteints de cancer aux États-Unis, précisément en réponse aux pénuries récurrentes de médicaments utilisés en oncopédiatrie. Les auteurs soulignent que ces médicaments, souvent anciens, injectables et parfois génériques, constituent l'ossature des protocoles curatifs pédiatriques ; leur indisponibilité expose à des retards de traitement, des erreurs médicamenteuses, des substitutions sous-optimales et, potentiellement, à une dégradation des résultats cliniques. (165)

Tous ces éléments, sauf cinq :

- Interleukine 2
- Trioxyde d'arsenic
- Méchloréthamine
- Prednisolone orale/suspension
- Tretinoïne

ont été inclus dans la liste du UE Joint Action on Rare Cancers (JARC). Parmi eux, l'aldesleukine (interleukine 2) est utilisée aux États-Unis, mais pas en Europe, en association avec le dinutuximab pour le traitement du neuroblastome.

Cette observation est particulièrement importante dans une réflexion sur l'accès au marché, car elle montre que le problème n'est pas uniquement d'obtenir l'approbation de nouveaux traitements innovants, mais aussi de garantir l'approvisionnement continu des médicaments « de base » sur lesquels reposent les protocoles standard. (165) - (166)

Cette approche américaine présente d'ailleurs des convergences avec les travaux européens menés par la SIOPE dans le cadre du projet sur les médicaments essentiels, qui ont conduit à l'identification de 66 médicaments essentiels en oncologie pédiatrique en Europe. (Se référer à la partie Européenne de cette thèse). Le rapprochement entre les listes américaine et européenne met en évidence un fort socle commun de besoins thérapeutiques. Autrement dit, des deux côtés de l'Atlantique, l'accès au marché en oncopédiatrie ne dépend pas uniquement de l'arrivée de l'innovation, mais aussi de la sécurisation de l'accès à des médicaments plus anciens, peu rentables commercialement mais indispensables cliniquement.

Aux États-Unis, l'offre de soins spécialisée constitue une dimension majeure de l'accès aux traitements et celle-ci dépend ensuite fortement de la géographie de l'offre de soins, c'est-à-dire de la proximité d'un oncologue pédiatrique ou d'un centre spécialisé vis-à-vis du patient.

Une étude nationale publiée en 2023 dans JAMA Network Open a analysé l'accessibilité géographique aux soins oncologiques pédiatriques à partir d'une population de 90 498 890 enfants, adolescents et jeunes adultes (AYA) répartis sur le territoire continental américain. Cette population comprenait 0,9 % d'Indiens d'Amérique ou autochtones de l'Alaska, 4,2 % d'Asiatiques, 12,6 % de Noirs ou Afro-Américains, 22,3 % d'Hispaniques ou Latinos et 60,0 % de Blancs. L'étude montre que 83,3 % de cette population résideraient à moins d'une heure d'un oncologue pédiatrique, mais que cette moyenne masque des disparités majeures selon l'origine ethnoraciale, la ruralité, le niveau de privation sociale et la région de résidence. (167)

Figure 41 : Temps de trajet médian et caractéristiques démographiques territoriales des enfants et des AYA (adolescents et jeunes adultes)

Table. Median Travel Time and Census-Level Demographic Characteristics for Children and AYAs (N = 90 498 890)

Characteristic	No. (%), millions	Median travel time (IQR), min
Total population: aged 0-21 y	90.5 (100)	20 (10-42)
Race and ethnicity for individuals aged 0-19 y[a]		
American Indian or Alaska Native	0.78 (0.9)	46 (16-104)
Asian	3.87 (4.2)	12 (7-20)
Black or African American	11.53 (12.6)	14 (8-31)
Hispanic or Latino	20.33 (22.3)	15 (8-31)
White	54.78 (60.0)	24 (12-49)
Age categories		
Younger children: 0-14 y	60.62 (66.9)	20 (10-43)
AYAs: 15-21 y	29.87 (33.1)	21 (10-44)
Health insurance status for individuals aged 0-18 y[b]		
Insured	73.27 (94.9)	20 (10-43)
Uninsured	3.91 (5.1)	22 (11-49)
Rurality		
Urban	75.8 (83.8)	16 (9-30)
Large town	8.13 (9.0)	67 (46-103)
Small town	3.83 (4.2)	82 (57-116)
Rural	2.34 (2.6)	95 (68-135)
ADI level		
Low deprivation	26.8 (29.6)	12 (7-22)
Median deprivation	37.21 (41.1)	22 (12-41)
High deprivation	26.57 (29.4)	36 (13-72)
Region		
Northeast	14.71 (16.3)	11 (5-26)
Midwest	19.26 (21.3)	22 (11-51)
South	35.15 (38.8)	24 (13-47)
West	21.36 (23.6)	17 (10-39)

Abbreviations: ADI, Area Deprivation Index; AYA, adolescent and young adult.

[a] Population size: 91 294 908, because Hispanic or Latino was not an exclusive category.

[b] Population size: 77 198 398.

Figure 41: Geographic Access to Pediatric Cancer Care in the US | Health Policy | JAMA Network Open | JAMA Network

Les temps de déplacement médians les plus longs concernaient les enfants amérindiens ou autochtones de l'Alaska, avec 46 minutes (IQR 16–104), alors que les enfants asiatiques présentaient les temps médians les plus courts, à 12 minutes (IQR 7–20). Les enfants noirs ou afro-américains et hispaniques/latinos affichaient également des temps médians

relativement courts, respectivement 14 minutes et 15 minutes, tandis que les enfants blancs présentaient un temps médian plus élevé, à 24 minutes, ce qui reflète en partie une plus forte présence dans des zones moins densément dotées en spécialistes. Plus encore, la ruralité constitue un facteur critique : les habitants des zones rurales devaient parcourir un temps médian de 95 minutes pour consulter un oncologue pédiatrique, contre seulement 16 minutes pour les habitants des zones urbaines. Les régions du Sud et du Midwest apparaissaient également moins favorisées que le Nord-Est ou l'Ouest.

Figure 42 : Temps de trajet le plus court depuis les centroïdes de population des zones de codes postaux (ZIP Code Tabulation Areas) aux États-Unis jusqu'à l'oncologue pédiatrique le plus proche

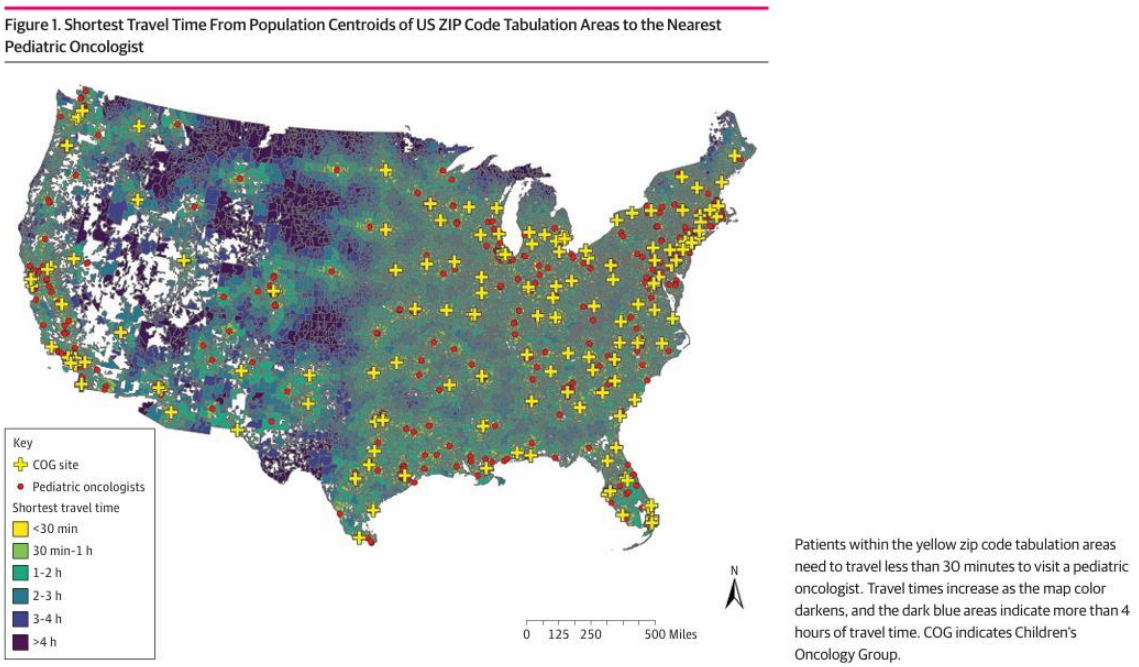


Figure 42: Geographic Access to Pediatric Cancer Care in the US | Health Policy | JAMA Network Open | JAMA Network

Ces données sont particulièrement importantes dans une perspective d'accès au marché, car elles montrent que l'autorisation et même le remboursement d'un traitement n'impliquent pas automatiquement sa disponibilité pratique. L'accès réel dépend aussi de la capacité à atteindre les centres où ce traitement peut être prescrit et administré. Dans les territoires ruraux ou faiblement dotés, la rareté des spécialistes augmente le coût non médical du traitement, transport, hébergement, temps de travail perdu et peut ralentir ou compliquer le recours aux soins. Les auteurs de l'étude suggèrent dès lors des solutions pragmatiques : renforcement des capacités des structures locales pour certains actes techniques (gestion des lignes centrales, antibiothérapie, transfusions, bilans biologiques), partenariats avec des centres d'oncologie adulte ou des praticiens de proximité pour l'administration de traitements ambulatoires simples, et expansion de la télésanté lorsque l'examen physique ou la chimiothérapie intraveineuse n'est pas indispensable.

La fragmentation assurantielle conditionne l'accès après l'autorisation. Même lorsqu'un traitement est disponible sur le territoire, l'accès dépend fortement de la couverture assurantielle.

Comme précédemment expliqué, le système américain repose sur une combinaison de couvertures privées et de programmes publics tels que Medicaid et CHIP, qui sont financés conjointement par le niveau fédéral et les États, mais administrés par les États dans le respect d'exigences fédérales minimales. Pour les enfants éligibles à Medicaid, le bénéfice EPSDT impose une couverture large des services médicalement nécessaires, y compris les prescriptions, les consultations spécialisées et différents soins de diagnostic et de traitement. Néanmoins, l'organisation concrète de la couverture dépend encore des États, des contrats de *managed care*, des procédures d'autorisation préalable et de la disponibilité locale des prestataires, ce qui entretient des variations dans l'accès réel.

Les adolescents et jeunes adultes restent particulièrement exposés aux ruptures d'accès.

Le rapport du National Cancer Institute *Closing the Gap* (2006) avait déjà identifié l'insuffisance de couverture assurantielle comme l'un des principaux freins au progrès dans cette population ; à l'époque, environ 30 % des jeunes adultes au début de la vingtaine étaient non assurés. Plus de dix ans après, les améliorations restent réelles mais incomplètes. Les recherches récentes montrent que les AYA continuent à être moins susceptibles que d'autres groupes d'être traités dans des centres complets de cancérologie, à bénéficier d'un suivi structuré de survivorship, ou à être inclus dans les essais cliniques. (168)

Afin d'appuyer ce propos, l'étude *Survivorship after adolescent and young adult cancer: models of care, disparities, and opportunities* publiée en 2024 mets en évidence les limites persistantes de l'accès et de la continuité des soins chez les AYA atteints de cancer aux États-Unis, malgré les progrès considérables observés en termes de survie. Avec plus de 90 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans cette population, les auteurs soulignent que les AYA représentent un groupe en forte croissance, mais encore insuffisamment pris en compte dans l'organisation des soins. Bien que les taux de survie globale dépassent aujourd'hui 80 %, les résultats restent hétérogènes, avec des disparités significatives selon les facteurs socio-économiques, raciaux et géographiques. (169)

L'un des constats majeurs de l'étude est que les patients AYA se situent à l'intersection de deux systèmes de prise en charge qui sont la pédiatrie et l'oncologie adulte sans bénéficier pleinement des avantages de l'un ou de l'autre. Ils sont moins susceptibles d'être traités dans des centres spécialisés en cancérologie ou dans des centres du Children's Oncology Group, ce qui est associé à une qualité de prise en charge plus faible et à des résultats cliniques parfois moins favorables. De plus, cette population est sous-représentée dans les essais cliniques, ce qui limite l'accès aux traitements innovants et contribue à maintenir un écart avec les populations pédiatriques plus jeunes.

L'étude met également en évidence l'importance des déterminants sociaux de santé dans l'accès aux soins. Les patients issus de minorités ethniques ou de milieux socio-économiques défavorisés présentent un accès plus limité aux soins spécialisés, des délais de prise en charge plus longs et une probabilité plus faible de bénéficier d'un suivi structuré après traitement.

Ces inégalités se prolongent dans la phase de survivorship : la majorité des survivants AYA ne bénéficie pas d'un suivi régulier adapté, malgré le risque élevé de complications à long terme (toxicités, cancers secondaires, troubles de fertilité, comorbidités chroniques).

Figure 41 : Facteurs cliniques et sociodémographiques influençant le risque d'effets tardifs et l'atteinte des étapes majeures de la vie chez les survivants de cancers chez les adolescents et les jeunes adultes. Les traitements anticancéreux peuvent inclure la chimiothérapie, l'immunothérapie, la chirurgie et/ou la radiothérapie.

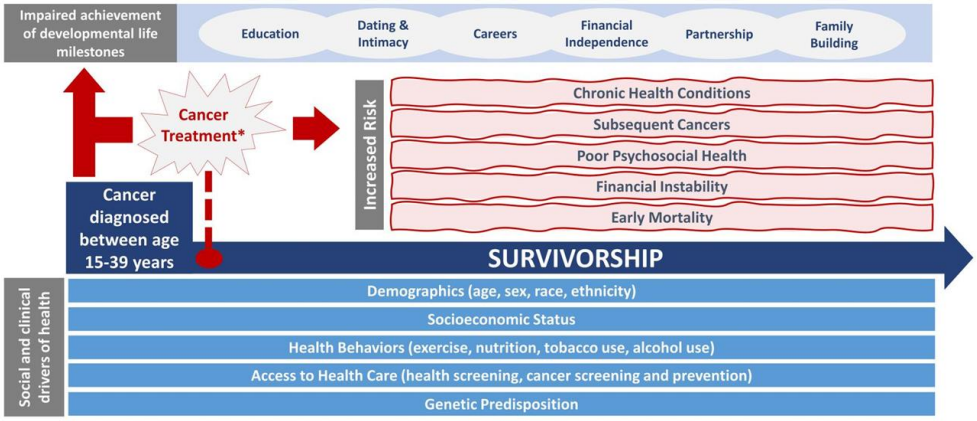


Figure 1. Clinical and sociodemographic factors affecting risk of late effects and attainment of life milestones in survivors of adolescent and young adult cancer. *Cancer treatment may include chemotherapy, immunotherapy, surgery and/or radiation therapy.

FIGURE 43: SURVIVORSHIP AFTER ADOLESCENT AND YOUNG ADULT CANCER: MODELS OF CARE, DISPARITIES, AND OPPORTUNITIES | JNCI: JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE | OXFORD ACADEMIC

Ainsi, cette étude souligne que les enjeux d'accès en oncologie pédiatrique et AYA dépassent largement la question réglementaire et économique. Ils reposent sur une combinaison de facteurs incluant la transition entre systèmes de soins, l'organisation des prises en charge spécialisées, la participation à la recherche clinique et les déterminants sociaux. En ce sens, elle met en évidence les limites du modèle américain, où l'innovation thérapeutique est forte mais où l'accès reste fragmenté et inégal.

Le fardeau financier :

À cet égard, la question du fardeau financier apparaît comme un facteur déterminant de l'accès effectif aux soins.

La toxicité financière constitue une barrière majeure à l'accès effectif. La notion de toxicité financière est devenue centrale pour comprendre les limites d'accès au traitement, en particulier chez les AYA et les familles d'enfants atteints de cancer. L'étude *Understanding, measuring and addressing the financial impact of cancer on adolescents and young adults* publiée en 2019 par Salsman et al souligne que l'impact financier du cancer chez les adolescents et jeunes adultes est profond et durable, se manifestant par des interruptions d'activité professionnelle, des pertes de revenus, l'accumulation de dettes, des difficultés à payer les dépenses courantes, l'évitement de certains soins et même l'isolement social. (170)

Figure 44 : Cadre conceptuel du cancer et de la toxicité financière. Figure extraite du module « Financial Toxicity and Cancer Treatment (PDQ) » du National Cancer Institute, version destinée aux professionnels de santé.

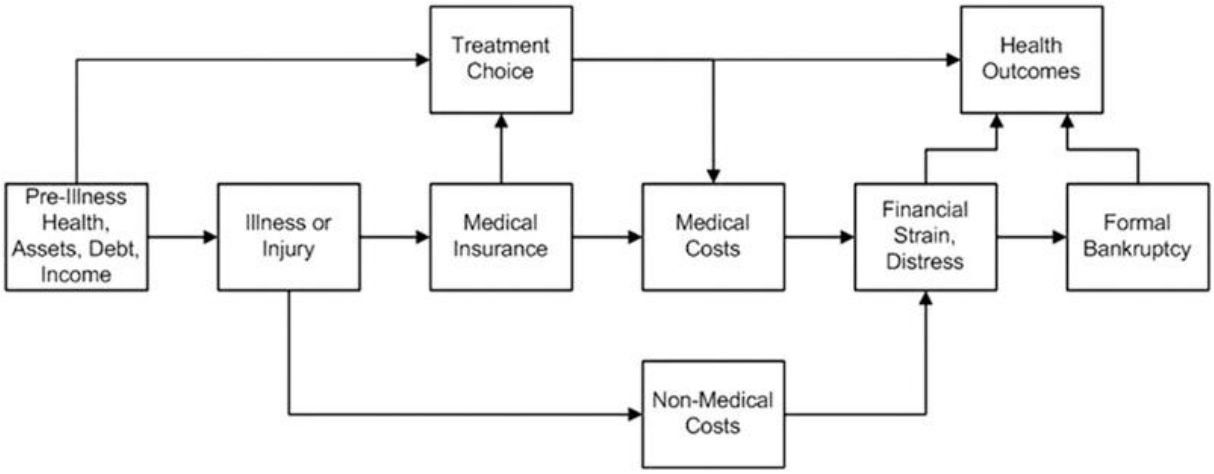


FIGURE 44: UNDERSTANDING, MEASURING, AND ADDRESSING THE FINANCIAL IMPACT OF CANCER ON ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS - PMC

Les nouvelles thérapies innovantes :

Parallèlement aux enjeux de toxicité financière, l'exemple des thérapies innovantes souligne que l'innovation ne garantit pas, en elle-même, un accès effectif aux traitements. Les États-Unis ont en effet connu des avancées majeures en oncologie pédiatrique, notamment avec l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) du Tisagenlecleucel le 30 août 2017 pour les patients jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire. Cette autorisation a marqué une étape historique, puisqu'il s'agissait du premier traitement CAR-T et de la première thérapie génique approuvée aux États-Unis. (171)

Les résultats de l'essai clinique pivot ayant soutenu cette décision ont montré un taux de rémission globale confirmé de 82,5 % à trois mois chez des patients en situation d'échec thérapeutique, illustrant le potentiel majeur de ces innovations. (172)

Cependant, cet exemple met également en lumière les limites de l'accès au marché. En effet, même en présence d'une innovation thérapeutique majeure et d'une procédure réglementaire accélérée, l'accès effectif aux traitements reste conditionné par des facteurs multiples. Parmi ceux-ci figurent les conditions de couverture et de remboursement, les capacités des centres spécialisés à administrer ces thérapies complexes, les exigences en matière de sécurité ainsi que les inégalités territoriales déjà mises en évidence.

En définitive, les réalités de l'accès au marché des traitements oncopédiatries aux États-Unis montrent que l'enjeu dépasse largement la seule approbation par la FDA. L'accès réel dépend

aussi de la sécurisation des médicaments essentiels, de la répartition territoriale des spécialistes, de la couverture assurantielle et du poids de la toxicité financière supportée par les familles. Le système américain se caractérise ainsi par une capacité forte d'innovation et d'accélération réglementaire, mais aussi par une fragmentation importante de l'accès, qui entretient des inégalités sociales, géographiques et économiques dans la mise à disposition effective des traitements.

v) Initiatives Américaine en faveur de l'accès à l'innovation

Au regard des dispositifs présentés, le modèle américain illustre une structuration progressive de l'accès aux médicaments oncopédiatriques, reposant à la fois sur des mécanismes réglementaires (BPCA, PREA), des leviers de couverture (ACA, EPSDT) et des infrastructures de soins (COG). Ces initiatives ont permis d'améliorer la production de données pédiatriques, d'élargir la couverture des patients et de renforcer l'organisation des parcours de soins.
Néanmoins, les analyses présentées montrent que ces progrès ne se traduisent pas systématiquement par un accès homogène aux traitements. Les inégalités persistent, en lien avec des facteurs économiques, géographiques et organisationnels, qui conditionnent la capacité des patients à bénéficier effectivement des innovations thérapeutiques.
Ces éléments soulignent que l'accès aux médicaments en oncologie pédiatrique dépasse le seul cadre réglementaire et repose sur un ensemble de déterminants interdépendants, conduisant à s'interroger plus largement sur les enjeux actuels d'accès aux traitements, qui seront développés dans la partie suivante.

H. Vision globale de l'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique

w) Inégalités d'accès aux traitements : déterminants et conséquences

Au cours des 50 dernières années, les avancées thérapeutiques majeures dans les soins du cancer infantile ont transformé l'oncologie pédiatrique. Bien que les taux d'incidences aient considérablement augmentés, les taux de survie globale se sont considérablement améliorés, atteignant aujourd'hui près de 80 % dans les pays à haut revenu. Cependant, ces progrès reposent largement sur un accès équitable aux traitements, en particulier aux médicaments anticancéreux essentiels, qui devraient idéalement être disponibles pour tous les enfants et adolescents atteints de cancer. (173)

Or, l'étude *Global Access to Essential Medicines for Childhood cancer : A cross-sectional survey* publiée en 2018 montrent que cet objectif est encore loin d'être atteint. Une enquête internationale indique que 42,9 % des professionnels de santé exerçant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire rapportent un accès sous-optimal aux médicaments essentiels en oncologie pédiatrique. Ces difficultés illustrent une fracture persistante dans l'accès aux traitements, malgré les progrès scientifiques. (174)

Figure 45 : Accès global aux médicaments cytotoxiques et aux traitements adjuvants inscrits sur la liste des médicaments essentiels pour les enfants (EMLc).

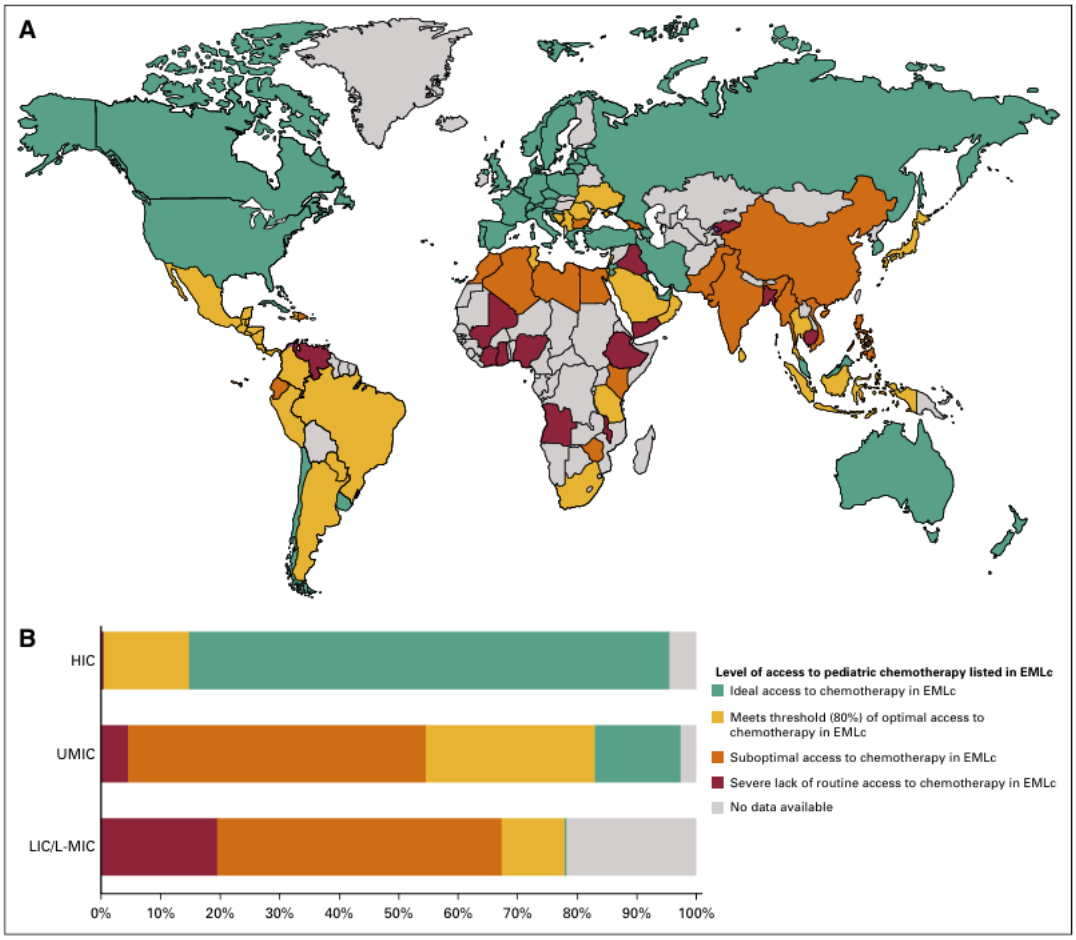


Fig 2. Global access to Essential Medicines List for Children (EMLc) cytotoxics and adjuvant medicines. (A) World map of countries' average access scores. (B) Current global access to EMLc cytotoxics and adjuvant medicine relative to the population age 0 to 14 years. This figure is based on each country's mean access score but weighs each country's proportional share on the basis of its population age 0 to 14 years relative to other countries within its World Bank income group. Access score groupings are as follows: ideal access (greater than 95%; score of 20.9 to 22), optimal access (greater than 80%; score of 17.6 to 20.8), suboptimal access (greater than 60%; score of 13.2 to 17.5), and poor access (less than 60%; score of 0 to 13.1). No data available indicates no responses from country. HIC, high-income country; LIC, low-income country; L-MIC, lower middle–income country; UMIC, upper middle–income country.

FIGURE 45 : GLOBAL ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES FOR CHILDHOOD CANCER: A CROSS-SECTIONAL SURVEY

x) La médecine de précision : opportunités et limites d'accès

L'évolution récente de l'oncologie vers la médecine de précision constitue un élément structurant du modèle contemporain d'innovation thérapeutique, avec des implications majeures sur l'accès au marché des médicaments, en particulier en oncologie pédiatrique. Une revue récente publiée dans *Cell Reports* souligne que les avancées du séquençage génétique et des approches de génétique fonctionnelle permettent désormais d'identifier à grande échelle de nouvelles cibles thérapeutiques, en combinant les données de séquençage tumoral, l'identification des gènes impliqués dans la tumorigènes et les analyses

fonctionnelles permettant de déterminer les dépendances biologiques essentielles des cellules cancéreuses. (175)

Dans ce cadre, la médecine de précision ne se limite pas à l'accumulation de données génomiques, mais repose sur la capacité à établir un lien entre une altération moléculaire donnée et une vulnérabilité exploitable sur le plan thérapeutique. L'enjeu central du développement des nouveaux traitements est ainsi de faire converger les données génomiques, les analyses fonctionnelles et la stratification des patients en sous-groupes moléculaires homogènes afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblé.

Cependant, cette évolution vers une segmentation croissante des cancers en sous-populations moléculaires de plus en plus restreintes engendre des conséquences directes sur les conditions d'accès au marché. En effet, si cette approche favorise le développement de thérapies hautement ciblées et potentiellement plus efficaces, elle réduit simultanément le nombre de patients éligibles à chaque traitement. Cette fragmentation complique la conduite des essais cliniques, limite la robustesse des données générées et renforce l'incertitude lors des évaluations médico-économiques.

Figure 46 : Approche intégrée combinant données génomiques et analyses fonctionnelles pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en oncologie.

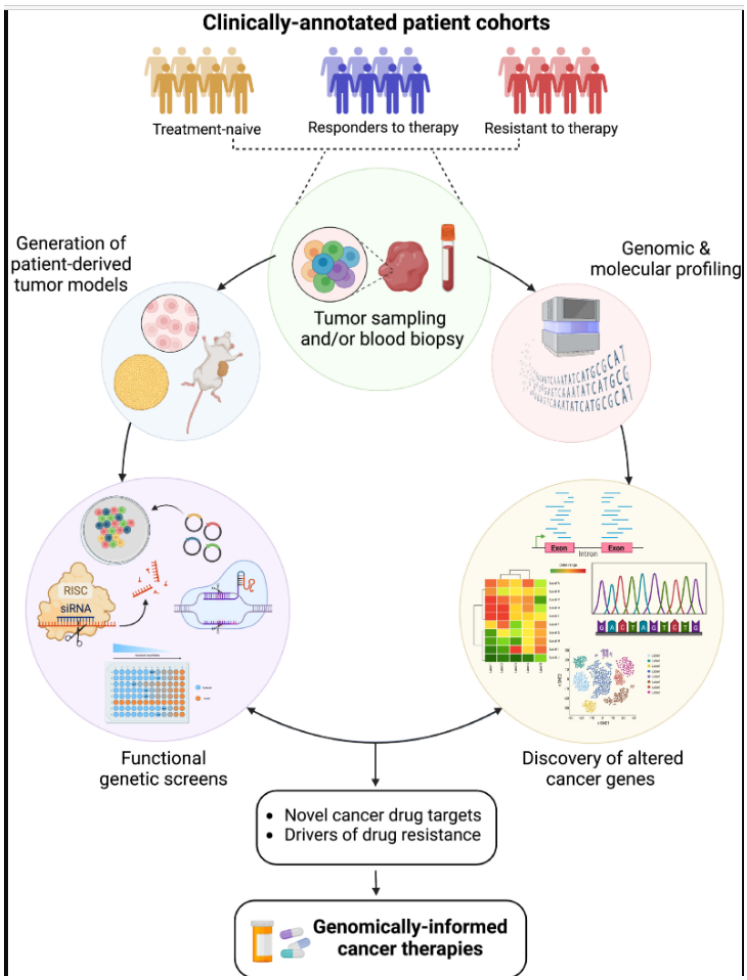


FIGURE 46: GENOME-GUIDED DISCOVERY OF CANCER THERAPEUTIC TARGETS: CELL REPORTS

En oncologie pédiatrique, la rareté des cancers et leur fragmentation moléculaire limitent les effectifs, compliquant l'évaluation clinique et ralentissant l'accès au marché. Si les avancées génomiques ont élargi les options thérapeutiques, leur traduction en accès réel reste freinée par des contraintes réglementaires, méthodologiques et économiques.

Dans une perspective globale, les enjeux d'accès au marché en oncologie pédiatrique s'inscrivent dans un contexte d'innovation rapide mais de diffusion inégale des traitements. L'étude *Global Development of Anticancer Therapies for rare Cancers, Pediatric Cancers and Molecular Subtypes of Common Cancers* publiée dans le Journal of Global Oncology, met en évidence les défis spécifiques liés au développement et à l'accès des thérapies pour les cancers rares, y compris les cancers pédiatriques. Les auteurs soulignent que les progrès du séquençage génétique et des technologies diagnostiques ont permis l'émergence de la médecine de précision, favorisant le développement de traitements ciblant des altérations moléculaires spécifiques. (176)

Sur le plan méthodologique, les auteurs décrivent une approche intégrative reposant sur plusieurs étapes complémentaires. Tout d'abord, le séquençage génomique à large échelle permet d'identifier les mutations et altérations moléculaires présentes dans les tumeurs. Ces données sont ensuite croisées avec l'identification de gènes impliqués dans la progression tumorale, notamment les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Enfin, des

approches de génétique fonctionnelle – telles que les criblages CRISPR ou les analyses de dépendance tumorale – sont utilisées pour déterminer quels gènes sont réellement essentiels à la survie des cellules cancéreuses. Cette combinaison permet de distinguer les altérations biologiquement pertinentes des nombreuses mutations passagères détectées par le séquençage. Cette approche méthodologique a permis l'émergence de cas concrets emblématiques en oncologie de précision. Par exemple, certaines thérapies ciblées ont été développées à partir de l'identification de dépendances spécifiques, comme les inhibiteurs de BCR-ABL dans les leucémies ou les inhibiteurs d'ALK dans certains cancers présentant des altérations moléculaires spécifiques. Ces exemples illustrent la capacité à relier une altération génétique à une cible thérapeutique exploitable, validant le principe de la médecine de précision.

Cependant, l'article souligne que cette stratégie conduit à une segmentation croissante des cancers en sous-groupes moléculaires définis par des biomarqueurs spécifiques. Sur le plan méthodologique, cela implique des essais cliniques adaptés, souvent dits « basket trials » ou « umbrella trials », dans lesquels les patients sont sélectionnés en fonction de leurs caractéristiques moléculaires plutôt que de la localisation tumorale. Si ces designs d'essais innovants permettent d'évaluer plus rapidement certaines thérapies, ils reposent souvent sur des effectifs réduits et des données limitées, ce qui peut compliquer l'évaluation de l'efficacité clinique selon les standards traditionnels. Ces contraintes méthodologiques ont un impact direct sur l'accès au marché. En effet, la réduction des effectifs et la multiplication des sous-groupes rendent plus difficile la génération de preuves robustes, ce qui peut ralentir les processus d'évaluation HTA et les décisions de remboursement. Ce phénomène est particulièrement marqué en oncologie pédiatrique, où les cancers sont déjà rares, et où la combinaison de la rareté des maladies et de leur fragmentation moléculaire conduit à des populations d'étude extrêmement limitées.

Un élément central mis en évidence par cette étude est l'absence d'harmonisation des cadres réglementaires et économiques entre les régions. Les médicaments développés dans le cadre d'essais internationaux peuvent ainsi être approuvés dans certains pays mais rester indisponibles ou difficilement accessibles dans d'autres, y compris dans des pays ayant participé aux essais cliniques ayant permis de démontrer leur efficacité. Cette situation met en lumière un enjeu éthique majeur, en particulier pour les patients atteints de cancers rares ou pédiatriques, pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées.

Dans la continuité des analyses européennes et américaines précédemment présentées, ces résultats confirment que l'accès aux médicaments en oncologie pédiatrique repose sur une dynamique globale : l'innovation thérapeutique, bien qu'essentielle, ne garantit pas un accès équitable aux traitements. Celui-ci dépend d'un ensemble de facteurs interdépendants scientifiques, réglementaires, économiques et organisationnels qui conditionnent la disponibilité et l'accessibilité réelle des traitements pour les patients

y) Les coûts économiques des traitements et enjeux de soutenabilité

Historiquement et contrairement à l'oncologie médicale, le coût des soins n'a pas été un thème dominant en oncologie pédiatrique. Les explications à cela comprennent le nombre

relativement faible d'incidents et de cas prévalents de cancer chez les enfants par rapport aux adultes, la rareté de nouvelles thérapies émergentes et la proportion relativement faible des dépenses totales de soins de santé attribuables à l'oncologie pédiatrique. En outre, peu de régimes d'assurance maladie comprennent un nombre suffisant de cancers infantiles pour étudier les schémas de traitement ou le coût des soins.

La littérature récente souligne que la plupart des travaux sur la toxicité financière ont d'abord porté sur les cancers adultes, alors que les enfants atteints de cancer, les survivants et leurs familles sont également exposés à des conséquences économiques majeures, parfois prolongées sur plusieurs décennies. Cette sous-documentation a contribué à retarder l'intégration systématique des dimensions économiques dans l'évaluation des traitements pédiatriques. (177)

Cette situation évolue aujourd'hui rapidement sous l'effet de l'augmentation du coût des innovations. Aux États-Unis, le National Cancer Institute rappelle que le cancer est l'une des affections médicales les plus coûteuses à traiter, et que le prix des médicaments systémiques nouvellement introduits dépasse fréquemment 10 000 dollars par mois. Les coûts restent élevés non seulement pour les traitements actifs, mais aussi pour les agents de support, les hospitalisations et les soins ambulatoires.

Dans le champ de l'oncologie pédiatrique, les thérapies cellulaires illustrent particulièrement cette tension. Le tisagenlecleucel, première thérapie CAR-T approuvée aux États-Unis pour la leucémie aiguë lymphoblastique B en rechute ou réfractaire chez les patients de 25 ans ou moins, a été lancé avec un prix de 475 000 dollars pour une administration unique. Toutefois, ce prix catalogue ne reflète pas le coût total réel de la prise en charge. Une analyse en vie réelle chez des patients pédiatriques atteints de LAL B a montré qu'aux États-Unis, le coût médian total sur 90 jours autour de l'infusion atteignait 620 500 dollars, l'hospitalisation représentant environ 71 % de ce total. (178)

Au-delà des CAR-T, la dynamique générale des coûts en cancérologie est orientée à la hausse. Une projection du coût du cancer aux États-Unis a estimé qu'entre 2010 et 2020, les dépenses liées au cancer augmenteraient de 27 % sous l'effet des seules évolutions démographiques, et atteindraient une hausse de 39 % si les coûts de prise en charge augmentaient de 2 % par an dans certaines phases du parcours de soins. Ces projections montrent que la montée des coûts ne relève pas uniquement de l'innovation, mais aussi du vieillissement de la population, de l'allongement de la survie et de la complexification des prises en charge. (179)

L'hypothèse sous-jacente de l'évaluation économique est que, bien que la demande de services soit infinie, les ressources sociétales sont limitées. Par conséquent, l'objectif de l'évaluation économique est de déterminer quelles interventions ont une plus grande valeur que les autres. Dans les analyses coûts efficacités (ACE), les coûts supplémentaires sont divisés par les avantages supplémentaires, ce qui donne « incremental cost-effectiveness ratio » (ICER). En règle générale, les coûts inclus dans l'ACE sont ceux qui sont directement liés aux soins médicaux reçus (coûts directs) ou engagés par le patient et sa famille pour obtenir des soins médicaux (par exemple, les dépenses personnelles). Les coûts associés à la prestation de soins informels, appelés coûts de débordement, ne sont pas systématiquement inclus dans les analyses de coûts, ce qui entraîne probablement une sous-estimation des coûts totaux

d'une intervention donnée, en particulier dans une population pédiatrique. Les économistes de la santé recommandent généralement qu'une perspective sociétale soit prise dans la détermination des coûts en supposant que l'argent dépensé pour les soins de santé n'est pas disponible pour être dépensé pour d'autres besoins sociétaux.

Les QALY sont dérivés en tant que produit de la survie mesurée en années multipliées par la qualité de vie de ces années, mesurée par une valeur de 0 à 1, allant de aussi mauvaise que la mort à une santé parfaite. Les coûts par QALY pour une thérapie particulière peuvent être comparés à d'autres thérapies ou comparés à un seuil de 50 000 $ à 100 000 $; le rapport coût/QALY pour le traitement du cancer est en moyenne plus élevé que pour le traitement non cancéreux. Les résultats qui se produisent à court terme sont plus importants que les résultats qui se produisent à l'avenir. C'est ce qu'on appelle la préférence du temps. En règle générale, un taux d'actualisation de 3 % à 5 % est recommandé pour l'actualisation.

Cependant, l'application de ces outils à l'oncologie pédiatrique soulève plusieurs limites. Les cancers de l'enfant sont rares, les essais portent souvent sur de petits effectifs et reposent fréquemment sur des études à un seul bras, ce qui fragilise l'estimation des bénéfices en QALY et la robustesse des ICER. De plus, les coûts indirects et familiaux sont souvent insuffisamment pris en compte dans les analyses alors qu'ils sont particulièrement importants en pédiatrie : perte de revenus parentaux, transport, hébergement à proximité des centres spécialisés, aménagement du temps de travail ou encore charge des soins informels.

De plus, Les coûts élevés des soins médicaux peuvent se poursuivre longtemps après la fin du traitement du cancer, ce qui reflète les effets tardifs et durables du traitement et le risque accru de développer d'autres affections.

Dans les quelques études qui ont évalué les conséquences néfastes sur la santé des difficultés financières, les survivants du cancer ont été plus susceptibles de signaler une augmentation de la charge et de la douleur des symptômes, une santé mentale et physique altérée et une augmentation des inquiétudes liées au cancer par rapport aux survivants du cancer sans difficultés financières. (180)

Figure 47 : Approche intégrée combinant données génomiques et analyses fonctionnelles pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques en oncologie.

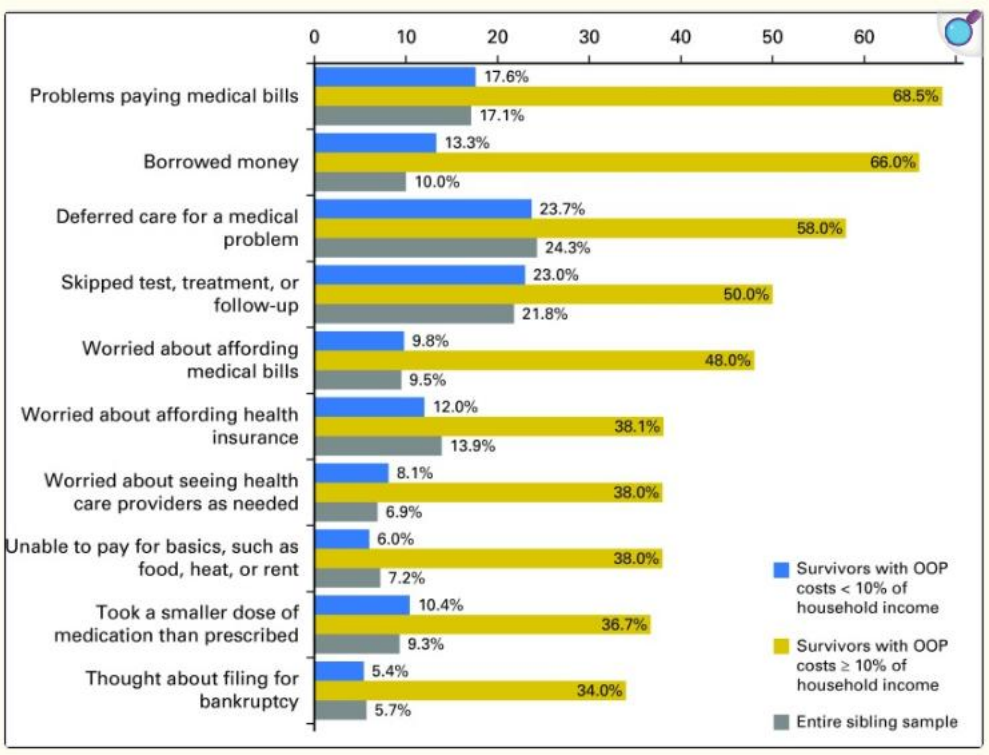


Figure 47: Financial Burden in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study - PMC

L'augmentation des coûts des soins contre le cancer et le partage des coûts accrus par les patients rendent l'étude des difficultés financières chez les survivants de cancers infantiles de plus en plus importante. Une meilleure mesure de la prévalence des difficultés financières, y compris les domaines matériels, psychologiques et comportementaux, et des facteurs de risque chez les adultes survivants de cancers infantiles, éclairera le développement d'interventions efficaces pour minimiser ses effets. Bien que l'on sache peu de choses sur les conséquences néfastes à long terme sur la santé des difficultés financières, la recherche chez les adultes suggère qu'il s'agira d'un domaine critique pour la recherche future sur les enfants. L'examen simultané des multiples niveaux hiérarchiques qui influencent les difficultés des patients et la famille, les équipes de fournisseurs et de fournisseurs, les équipes organisationnelles, la communauté locale et les niveaux des politiques étatiques et nationales éclairera ce travail.

Conclusion

L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique constitue l'enjeu central de cette thèse, à l'interface entre innovation thérapeutique, contraintes réglementaires et réalités des systèmes de santé. Contrairement à l'oncologie adulte, le développement et la mise à disposition de traitements pour les patients pédiatriques s'inscrivent dans un contexte marqué par la rareté des populations, des besoins médicaux élevés et une production de données cliniques limitée, ce qui complexifie non seulement leur développement, mais surtout leur accès effectif

L'évaluation des technologies de santé appliquée aux médicaments en oncologie pédiatrique constitue un processus particulièrement complexe, visant à apprécier non seulement la sécurité et l'efficacité des traitements, mais également leur pertinence médico-économique. Cette complexité est d'autant plus marquée dans le contexte pédiatrique, où la rareté des populations et les contraintes éthiques limitent la production de données cliniques robustes, rendant plus difficile l'évaluation du rapport coût-efficacité.

L'analyse comparative menée au cours de ce travail met en évidence des différences structurelles majeures entre les systèmes européens et américains, tant dans les modalités d'accès au marché que dans les processus d'évaluation et de remboursement des médicaments. Ces divergences s'expliquent en grande partie par les modèles organisationnels et de financement des systèmes de santé, qui conditionnent les critères d'évaluation, les délais d'accès et les stratégies d'innovation.

Dans ce contexte, l'accès au marché des traitements en oncologie pédiatrique constitue un enjeu central, non seulement pour l'amélioration de la prise en charge clinique, mais également pour la qualité de vie à long terme des patients. Toutefois, la valorisation économique de ces innovations se heurte à des limites méthodologiques importantes, liées notamment à la difficulté de générer des données spécifiques en population pédiatrique et à la petite taille des cohortes, ce qui complexifie la justification de coûts souvent très élevés.

Par ailleurs, l'analyse met en évidence que l'HTA en oncologie pédiatrique ne constitue pas un processus homogène, mais varie fortement selon les pays et les régions, en fonction des priorités de santé publique, des contraintes budgétaires et des choix de société. À ces éléments s'ajoutent des facteurs socio-économiques et démographiques, qui peuvent influencer de manière significative l'accès réel aux traitements et accentuer les inégalités entre patients.

Dans ce contexte, la coopération internationale apparaît comme un levier essentiel. Le développement de stratégies coordonnées entre les autorités réglementaires, les agences d'évaluation, les industriels et les réseaux académiques – tant en Europe qu'aux États-Unis – permettrait de mutualiser les données, d'harmoniser les protocoles cliniques et d'optimiser le développement des traitements pour des populations rares. La mise en place d'essais cliniques internationaux et de plateformes collaboratives constitue ainsi une perspective clé pour améliorer l'efficience du développement thérapeutique en oncologie pédiatrique.

Au-delà des différences observées, cette thèse met en lumière un arbitrage fondamental entre innovation et équité. Le modèle américain favorise un accès plus rapide à l'innovation thérapeutique, mais au prix d'inégalités d'accès importantes et d'une exposition accrue aux coûts pour les patients et les payeurs. À l'inverse, les systèmes européens, plus régulés, permettent une meilleure protection financière et une plus grande équité, mais peuvent retarder l'accès aux traitements innovants.

Cette opposition ne doit cependant pas être interprétée de manière binaire. Elle révèle davantage l'existence de trajectoires différentes dans la recherche d'un équilibre entre soutenabilité économique, rapidité d'accès à l'innovation et équité d'accès aux soins. Dans le

cas spécifique de l'oncologie pédiatrique, ces arbitrages prennent une dimension encore plus critique, dans la mesure où ils concernent des populations rares, vulnérables et à fort besoin médical non couvert.

Ainsi, les résultats de cette analyse soulignent la nécessité de repenser les modèles d'évaluation et d'accès au marché pour les médicaments pédiatriques, en intégrant davantage de flexibilité méthodologique, de coopération internationale et de mécanismes innovants de financement. L'enjeu n'est pas uniquement d'améliorer l'accès aux traitements, mais de garantir un accès équitable et durable à l'innovation dans un domaine où les besoins médicaux restent particulièrement importants.

Remerciements

Je souhaite commencer par adresser mes remerciements les plus sincères à Madame Perroy, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement et votre disponibilité.

Je souhaite également remercier Fresenius Kabi, pour la confiance qui m'a été accordée au cours de ces quatre dernières années.
Merci pour toutes les opportunités qui m'ont été offertes, pour les objectifs qui m'ont été confiés et pour l'environnement qui m'a permis de grandir, tant sur le plan professionnel que personnel.
Je voudrais tout particulièrement remercier Amélie, David, Bruno, Emmanuele, Marc et Heike pour leur soutien et leur bienveillance au quotidien.
Et surtout, merci à Telmo, merci pour ta confiance, pour la manière dont tu m'as accompagnée et pour l'impact que tu as eu sur mon évolution.

Je voudrais ensuite remercier mes meilleures amies Camille, Hortense, Clarisse, Juliette, Louise D, Romane et Louise L.
Merci pour tout.
Vous avez été mon équilibre dans les moments de stress, mon énergie dans les moments de doute. Vous avez rendu ce parcours plus léger, plus humain et infiniment plus beau.

Et à mes amis de toujours, la team de Lambersart…
Nous avons traversé beaucoup de chose ensemble. Merci de toujours être là dans les bons comme dans les mauvais.

Merci à toi, Victo, pour ces dernières années à mes côtés, pour ton soutien et ta présence dans tous mes choix professionnels et personnels. Merci pour nos soirées à échanger pendant des heures, et pour cette vie et cet entourage que nous construisons ensemble.

*Enfin et **SURTOUT** ma famille.*

Maman, merci pour ton amour. Merci de m'avoir appris à ne jamais abandonner, à croire en moi même dans les moments difficiles. Ta force, ta générosité et ton courage sont une source d'inspiration permanente. Merci d'avoir toujours été là, disponible, à nos côtés — cela a énormément contribué à notre réussite. Et merci pour cette relecture de thèse… même si tu dis que tu n'y connais rien.

Papa, merci pour ton soutien, parfois discret mais toujours présent. Merci de m'avoir transmis cette capacité à tenir, à m'accrocher, à faire les choses sérieusement sans jamais perdre le cap. Ne jamais rien lâcher et toujours profiter car on a qu'un tour. Merci aussi pour toutes ces heures passées à m'aider, à me suivre, que ce soit dans les révisions ou dans le sport.

Jade, ma sœur, tu es une vraie source de motivation dans ma vie. J'espère de tout cœur que cette année sera la tienne. Merci pour ton soutien ces dernières années — et j'espère que l'on partagera encore davantage à l'avenir.

A toi, Justine, ma sœur, mon étoile. Aujourd'hui toute cette énergie je l'ai pour deux. Tu es ce moteur qui me fait avancer. Merci pour ta force, ta ténacité, merci pour tous les moments que tu nous as fait vivre. J'espère que tu veilles sur nous et j'en suis sûre.

Ce travail marque la fin de belles années mais surtout l'entrée dans une très belle nouvelle étape qui je l'espère me, nous réserve plein de belles surprises.

Annexes

Annexe 1 : Nombre de plans d'investigation pédiatrique approuvés en oncologie pédiatrique (au mois de juin 2012)

Table 2. Approved PIPs in pediatric oncology (as of June 2012)

Condition	Agent	Company	Pediatric indication	Date
Brain tumors	Cediranib	AstraZeneca	High-grade glioma	June 2, 2010
	Cilengitide	Merck KGA	High-grade glioma	August 30, 2011
	Bevacizumab	Roche	High-grade glioma	March 11, 2011
	AdenoTK	ARK Therapeutics	High-grade glioma	May 23, 2008
	Veliparib	Abbot	High-grade glioma	April 8, 2011
	Everolimus	Novartis	Subependymal astrocytoma	December 5, 2008
Leukemias and lymphomas	L-Asparaginase erythro	ERYtech Pharma	ALL	October 29, 2010
	Imatinib	Novartis	ALL	December 2, 2009
	6-Mercaptopurine	Stallegernes	ALL	April 20, 2009
	Elacytarabine	Clavis Pharma	Acute myeloid leukemia	February 28, 2012
	Decitabine	Jansen-Cilag	Acute myeloid leukemia	March 4, 2011
	Midostaurin	Novartis	Acute myeloid leukemia	January 3, 2011
	Nilotinib	Novartis	Chronic myeloid leukemia	March 27, 2009
	Bosutinib	Wyeth	Chronic myeloid leukemia	September 3, 2010
	Dasatinib	Bristol-Myers Squib	Chronic myeloid leukemia and Philadelphia$^+$ ALL	November 3, 2009
	L-Asparaginase	Medac	ALL and non-Hodgkin lymphoma	February 1, 2008
	ABT263 (anti-bcl2)	Abbot	ALL and non-Hodgkin lymphoma	December 14, 2009
	SGN-35	Takeda	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	February 21, 2011
	Pralatrexate	Allotherapeutics	Non-Hodgkin lymphoma	December 2, 2010
	Rituximab	Roche	Non-Hodgkin lymphoma	July 14, 2009
	Docetaxel	Sanofi-Aventis	Nasopharyngeal carcinoma	May 16, 2008
Solid tumors	Sunitinib	Pfizer	GIST	February 24, 2009
	Ipilimumab	Bristol-Myers Squib	Melanoma	June 8, 2011
	Vemurafenib	Roche	Melanoma	April 8, 2011
	Dabrafenib	GlaxoSmithKline	Melanoma and solid tumors	February 27, 2012
	Trametinib	GlaxoSmithKline	Melanoma and solid tumors	February 28, 2012
	Ombrabuline	Sanofi-Aventis	Rhabomyosarcoma	June 7, 2011
	IGF-IR MoAb	Roche	Ewing tumors	April 20, 2009
	Pazopanib	GlaxoSmithKline	Rhabdomyosarcoma and Ewing tumors	January 3, 2011
	Bevacizumab	Roche	Rhabdomyosarcoma	October 1, 2008
	Linifanib (ABT869)	Abbot	Solid tumors	July 15, 2009
	Ipilimumab	Bristol-Myers Squib	Solid tumors	November 3, 2008
	Deforolimus	Merck Sharpe Dome	Solid tumors	January 25, 2010
	Vandetanib	Bristol-Myers Squib	Thyroid cancer	November 3, 2008
Mixed conditions	Cyclophosphamide	Keocyt	Malignant diseases	January 27, 2012
	Pixantrone	CTI Life	Non-Hodgkin lymphoma and solid tumors	January 16, 2010
	Treosulfan	Medac	Hematopoietic stem cell transplantation conditioning	June 7, 2011
Supportive care	Darbopoietin	Amgen	Anemia	March 11, 2011
	Denosumab	Amgen	Bone metastasis	October 14, 2008
	Plerixafor	Genzyme	Mobilization of hematopoietic stem cells	February 23, 2009
	Pegloticase	Savient Pharmaceuticals	Hyperuricemia	January 28, 2011
	Elthrombopag	GlaxoSmithKline	Secondary thrombopenia	September 30, 2011
	Casopitant	GlaxoSmithKline	Vomiting	January 27, 2009
	Aprepitant	Merck Sharpe Dome	Vomiting	November 3, 2008
	Fosaprepitant	Merck Sharpe Dome	Vomiting	July 15, 2009

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; IGF-IR, insulin-like growth factor I receptor; MoAb, monoclonal antibody.

ANNEXE 1 : STATUS OF NEW ONCOLOGY DRUGS APPROVED BY THE EMA SINCE 2007 WITH REGARD TO THEIR DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENT.

Bibliographies

1.
Roser M. Child mortality in the past [Internet]. 2019. Disponible sur : https://ourworldindata.org/child-mortality-in-the-past

2.
Cent poursang lavie. TROIS SIÈCLES DE RECHERCHE MÉDICALE CONTRE LES LEUCÉMIES [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.centpoursanglavie.fr/wp-content/uploads/2022/03/frise-chronologique-2022-associationcentpoursanglavie.pdf

3.
Our History and Milestones in the Research and Treatment of Cancer and Blood Disorders [Internet]. Disponible sur: https://www.danafarberbostonchildrens.org/why-choose-us/history-and-milestones

4.
Fessl S. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and SIOP Europe (SIOPE) [Internet]. mars 2023. Disponible sur: https://www.oncopedia.wiki/contributions/international-society-of-paediatric-oncology

5.
Cancer de l'enfant [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children

6.
National Cancer Institue. Chilhodd Cancers [Internet]. Disponible sur: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers

7.
Kee Kiat Yeo. Revue générale des cancers pédiatriques [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/oncologie/cancers-p%C3%A9diatriques/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-cancers-p%C3%A9diatriques?autoredirectid=44056

8.
EMA. Peadiatric Regulation [Internet]. EMA. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation

9.
ICH Topc E11 Clinical investigation of medicianl products in the peadiatric Population [Internet]. 2001. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/e-11-clinical-investigation-medicinal-products-paediatric-population-step-5_en.pdf

10.
Our History and Milestones in the Research and Treatment of Cancer and Blood Disorders [Internet]. Disponible sur: https://www.danafarberbostonchildrens.org/why-choose-us/history-and-milestones

11.
DFA. Pediatric Drug development [Internet]. mai 2023. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/168202/download

12.
USFDA Guidance: Pediatric Drug Development - Regulatory and Scientific Considerations [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.regulatoryaffairsnews.com/post/usfda-guidance-pediatric-drug-development-regulatory-and-scientific-considerations

13.
Demographie of europe 2025 edition [Internet]. 2026. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/web/interactive-publications/demography-2025

14.
World Bank Group [Internet]. Europe. Disponible sur: https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS?locations=EU

15.
Infant Mortality Rate for the European Union (SPDYNIMRTINEUU) [Internet]. Disponible sur: https://fred.stlouisfed.org/series/SPDYNIMRTINEUU

16.
Population United State [Internet]. Disponible sur: https://fred.stlouisfed.org/series/POPTOTUSA647NWDB

17.
Danielle M. Ely, Ph.D., and Anne K. Driscoll, Ph.D. Infant Mortality in the United States, 2023: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File [Internet]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr74/nvsr74-07.pdf

18.
World Bank Group [Internet]. Europe. Disponible sur: https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.0014.TO.ZS?locations=EU

19.
Systèmes bismarckien et beveridgien d'État-providence : quelles caractéristiques ? [Internet]. mai 2024. Disponible sur: https://www.vie-publique.fr/fiches/24113-systemes-bismarckien-et-beveridgien-detat-providence

20.
HEALTH CARE SYSTEMS IN THE EU A COMPARATIVE STUDY [Internet]. 1998. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/workingpapers/saco/pdf/101_en.pdf

21.
Is the grass really greener? [Internet]. janv 2024. Disponible sur: https://www.health.org.uk/sites/default/files/upload/publications/2024/Is%20the%20grass%20really%20greener_WEB.pdf

22.
Health at a Glance [Internet]. nov 2024. Disponible sur: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2024_b3704e14-en.html

23.
Sarah Thomsona Send email to thomsons@who.int · Jonathan Cylusa,b · Lynn Al Tayaraa · Marcos Gallardo Martínezа · Jorge Alejandro García-Ramírezа · María Serrano Gregoria · et al. Show more. Monitoring progress towards universal health coverage in Europe: a descriptive analysis of financial protection in 40 countries [Internet]. févr 2024. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762%2823%2900245-4/fulltext

24.
Monitoring progress towards universal health coverage in Europe: a descriptive analysis of financial protection in 40 countries [Internet]. Disponible sur: https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-7762%2823%2900245-4

25.
Households with out-of-pocket payments greater than 40% of capacity to pay for health care (food, housing and utilities approach - developed by WHO/Europe) [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4989

26.
European Health Systems Compared: Universal Coverage, Unequal Outcomes [Internet]. févr 2026. Disponible sur: https://healthyeurope.eu/european-health-systems-compared/

27.
International Comparaison of Health Care system [Internet]. oct 2025. Disponible sur: https://www.kff.org/global-health-policy/health-policy-101-international-comparison-of-health-systems/?entry=table-of-contents-health-spending

28.
US Healthcare system overview [Internet]. Disponible sur: https://www.ispor.org/heor-resources/us-healthcare-system-overview/background#PIP

29.
Juliette Cubanski and Tricia Neuman. What to Know about Medicare Spending and Financing [Internet]. janv 2023. Disponible sur: https://www.kff.org/medicare/what-to-know-about-medicare-spending-and-financing/#:~:text=Medicare%20is%20funded%20primarily%20from,percent)%20(Figure%207).&text=Part%20A%20is%20financed%20primarily,percent%20of%20Part%20A%20revenue)

30.
US decision makers and influencer [Internet]. Disponible sur: https://www.ispor.org/heor-resources/us-healthcare-system-overview/decision-makers-and-influencers

31.

Elizabeth Williams, Anna Mudumala, Elizabeth Hinton, and Robin Rudowitz. Medicaid Enrollment & Spending Growth: FY 2025 & 2026 [Internet]. nov 2025. Disponible sur: https://www.kff.org/medicaid/medicaid-enrollment-spending-growth-fy-2025-2026/

32.
How does health spending in the U.S. compare to other countries? [Internet]. mars 2026. Disponible sur: https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/health-spending-u-s-compare-countries/#Percent%20change%20in%20health%20consumption%20expenditures%20per%20capita,%20between%202023%20and%202024,%20U.S.%20dollars%20(current%20expenditures%20and%20PPP%20adjusted)

33.
Ani Turner, George Miller, Elise Lowry. High U.S. Health Care Spending: Where Is It All Going? [Internet]. oct 2023. Disponible sur: https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2023/oct/high-us-health-care-spending-where-is-it-all-going

34.
International Health Care System Profiles United States [Internet]. 2026. Disponible sur: https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/united-states

35.
Elizabeth Williams, Anna Mudumala, Elizabeth Hinton, and Robin Rudowitz. Medicaid Enrollment & Spending Growth: FY 2025 & 2026 [Internet]. nov 2025. Disponible sur: https://www.kff.org/medicaid/medicaid-enrollment-spending-growth-fy-2025-2026/

36.
Market share of leading 10 national pharmaceutical markets worldwide in 2024 [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.statista.com/statistics/245473/market-share-of-the-leading-10-global-pharmaceutical-markets/

37.
Childhood Cancer [Internet]. Disponible sur: https://www.cancer.org/cancer/childhood-cancer.html

38.
Childhood Cancer Facts and Figures [Internet]. janv 2026. Disponible sur: https://www.childrenscancercause.org/facts

39.
Cancer Fact & Figures 2025 [Internet]. Disponible sur: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2025/2025-cancer-facts-and-figures-acs.pdf

40.

Childhood Cancer Fact Library [Internet]. 2026. Disponible sur: https://www.cac2.org/childhood-cancer-fact-library/

41.
American Cancer Society; International Agency for Research on Cancer. Childhood cancer. The Cancer c, 4th ed. Available from: https://canceratlas.cancer.org/burden-of-cancer/childhood-cancer/

42
Gupta S, Howard S, Hunger S, Antillon F, Metzger M, Israels T, et al. Treating childhood cancers in low- and middle-income countries. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. Disease Control Priorities, 3rd ed., Vol. 3: Cancer. Washington (DC): World Bank. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343626/

43.
Pei G, Yang Y, Wang S, Meng S, Liu J, Huang Y. Childhood cancer burden and health inequality: A systematic analysis from the global burden of diseases study 2021. PLoS One. 2026;21(1):e0341303. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0341303

44.
International Agency for Research on Cancer. CI5plus: Cancer incidence time trends [Internet]. Available from: https://ci5.iarc.who.int/ci5plus/help

45.
European Commission, Joint Research Centre. European Cancer Information System (ECIS) [Internet]. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/

46.
National Cancer Institute. National Childhood Cancer Registry Explorer (NCCR*Explorer) [Internet]. Available from: https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/index.html

47.
European Commission. Joint Research Centre. Childhood cancer | ECIR - European Cancer Inequalities Registry [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/childhood-cancer

48.
European Commission. Joint Research Centre. ECIR-inequalities-factsheet-childhood-cancer-Dec2023.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/ECIR-inequalities-factsheet-childhood-cancer-Dec2023.pdf

49.
SIOP Europe. Main types of paediatric cancers : SIOP Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/parents-and-patients/general-information-on-clinical-trials/main-types-paediatric-cancer/

50.
European Commission. Joint Research Centre. Rising trend of new childhood cancer cases in EU over time - Joint Research Centre [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/rising-trend-new-childhood-cancer-cases-eu-over-time-2025-09-25_en

51.
thelancet.com. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30423-6/fulltext

52.
Institut national du cancer. The French National Cancer Institute (INCa) [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://en-www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/comprendre-les-cancers/epidemiologie-et-donnees-en-cancerologie/les-donnees-sur-les-cancers/les-registres-des-cancers/registres-specialises/registre-national-des-hemopathies-malignes-de-l-enfant-rnhme

53.
INSERM. Registre national des cancers de l'enfant. rnce.inserm.fr [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://rnce.inserm.fr/

54.
INSERM. Registre national des cancers de l'enfant. RNCE – Registre National des Cancers de l'Enfant [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://rnce.inserm.fr/

55.
Onko+. Épidémiologie des cancers de l'enfant - Onko+ [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://onko.fr/epidemiologie-cancers-de-lenfant/

56.
La Ligue contre le cancer. les-cancers-chez-lenfant-et-ladolescent [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer/les-cancers-chez-lenfant-et-ladolescent

57.
Springer. A Brief History of Pediatric Oncology | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-48590-3_1
58. PubMed. Cancer statistics, 2024 - PubMed [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/

59.
National Cancer Institute. child-adolescent-cancers-fact-sheet [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet

60.
American Childhood Cancer Organization. US Childhood Cancer Statistics - ACCO [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.acco.org/us-childhood-cancer-statistics/

61 Oxford Academic. Counts, incidence rates, and trends of pediatric cancer in the United States, 2003-2019 | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article/115/11/1337/7219716

62.

National Cancer Institute. NCCR*Explorer Application [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/application.html?site=1&data_type=1&graph_type=10&compareBy=site&chk_site_100=100&chk_site_200=200&chk_site_300=300&chk_site_400=400&chk_site_500=500&chk_site_600=600&chk_site_700=700&chk_site_800=800&chk_site_900=900&chk_site_1000=1000&chk_site_1100=1100&chk_site_1200=1200&series=9&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on

63.
Our World in Data. Mortality in the past: every second child died - Our World in Data [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ourworldindata.org/child-mortality-in-the-past

64.
Springer. From Sequencing to Survival: The Growing Role of Precision Medicine in Paediatric Oncology | Targeted Oncology | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-025-01178-w

65.
National Cancer Institute. ccss [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/ccss

66.
National Cancer Institute. Impact and Future of the Childhood Cancer Survivor Study - NCI [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/childhood-survivor-study

67.
PubMed Central. The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute–Supported Resource for Outcome and Intervention Research - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2677920/
68. St. Jude Children's Research Hospital. abstract1214.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from:
https://ccss.stjude.org/content/dam/en_US/shared/ccss/documents/abstract/abstract1214.pdf

69.
St. Jude Children's Research Hospital. Comprehensive study of chronic disease reveals vulnerability of childhood cancer survivors - St. Jude Children's Research Hospital [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.stjude.org/media-resources/news-releases/2017-medicine-science-news/study-of-chronic-disease-reveals-vulnerability-of-childhood-cancer-survivors.html

70.
Children's Oncology Group. Survivorship Children's Oncology Group [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/survivorship/
71. American Academy of Pediatrics. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/3/e2021053127/181153/Long-term-Follow-up-Care-for-Childhood-Adolescent?autologincheck=redirected

72.
PubMed Central. Racial and ethnic and socioeconomic disparities in childhood cancer incidence trends in the United States, 2000-2019 - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10699844/

73.
PubMed. Racial and ethnic disparities in pediatric cancer incidence among children and young adults in the United States by single year of age - PubMed [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151418/

74.
ScienceDirect. Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies - ScienceDirect [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X04001322?via%3Dihub

75
PubMed Central. Childhood Brain Tumors and Maternal Cured Meat Consumption in Pregnancy: Differential Effect by Glutathione S-Transferases - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3397426/

76.
PubMed Central. INCREASED RISK OF CHILDHOOD BRAIN TUMORS AMONG CHILDREN WHOSE PARENTS HAD FARM-RELATED PESTICIDE EXPOSURES DURING PREGNANCY - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4556360/

77.
PubMed Central. Parental Occupational Exposure to Pesticides, Animals, and Organic Dust and Risk of Childhood Leukemia and Central Nervous System Tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9359063/

78.
American Cancer Society. Causes, Risk Factors, and Prevention of Cancer in Children | American Cancer Society [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/childhood-cancer/causes-risk-factors-prevention.html

79.
American Academy of Pediatrics. Innovations in Cancer Treatment of Children | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/6/e2023061539/194691/Innovations-in-Cancer-Treatment-of-Children?autologincheck=redirected

80.
American Academy of Pediatrics. Innovations in Cancer Treatment of Children | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/6/e2023061539/194691/Innovations-in-Cancer-Treatment-of-Children?autologincheck=redirected

81.
PubMed Central. Defining Essential Childhood Cancer Medicines to Inform Prioritization and Access: Results From an International, Cross-Sectional Survey - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9259119/
82. SIOP Europe. siope.eu/media/documents/siop-europes-strategic-plan-update-2021-2026.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/media/documents/siop-europes-strategic-plan-update-2021-2026.pdf

83.
CCI Europe. European-Standards-of-Care-for-Children-and-Adolescents-with-Cancer-2025.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ccieurope.eu/wp-content/uploads/2025/09/European-Standards-of-Care-for-Children-and-Adolescents-with-Cancer-2025.pdf

84.
National Cancer Institute. cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survivorship [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survivorship
85. SIOP Europe. European Standard Clinical Practice (ESCP) protocols : SIOP Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/ESCP/members

86.
American Academy of Pediatrics. Innovations in Cancer Treatment of Children | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/6/e2023061539/194691/Innovations-in-Cancer-Treatment-of-Children?autologincheck=redirected

87.
SIOP Europe. PowerPoint Presentation [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/media/documents/european-standard-clinical-practice-acute-lymphoblastic-leukemia.pdf

88.
SIOP Europe. ESCP_on_NHL_final [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/media/documents/escp-european-standard-clinical-practice-recommendations-for-non-hodgkin-lymphoma-of-childhood-and.pdf

89.
EJC Paediatric Oncology. European standard clinical practice recommendations for children and adolescents with primary and recurrent osteosarcoma - EJC Paediatric Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcped.com/article/S2772-610X%2823%2900027-2/fulltext

90.
European Medicines Agency. Paediatric investigation plans | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/paediatric-medicines-research-development/paediatric-investigation-plans

91.
Union nationale des hospitaliers en pédiatrie cancérologie. FDR FINALE SANS LOGO TUTELLE AVEC BUDGET 030221 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://unhpc.org/pdf/INCa-Strategie-cecennale-Feuille-de-route-2021-2025-4-2-21.pdf

92.
Children's Oncology Group. Research Spotlight: How Studies with 'Negative Results' Still Make a Positive Impact Children's Oncology Group [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from:

https://childrensoncologygroup.org/research-spotlight-how-studies-with-negative-results-still-make-a-positive-impact/

93.
National Cancer Institute. Pediatric MATCH - NCI [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/research/infrastructure/clinical-trials/featured/pediatric-match

94.
National Cancer Institute. Research on Childhood Cancers - NCI [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/research

95.
National Cancer Institute. car-t-cell-therapy [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/hp-stem-cell-transplant/car-t-cell-therapy

96.
American Academy of Pediatrics. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/3/e2021053127/181153/Long-term-Follow-up-Care-for-Childhood-Adolescent?autologincheck=redirected

97.
Children's Oncology Group. Survivorship Children's Oncology Group [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/survivorship/

98.
Children's Oncology Group. Survivorship Children's Oncology Group [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/survivorship/

99.
U.S. Food and Drug Administration. Pediatric Oncology | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/pediatric-oncology

100.
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Best Pharmaceuticals for Children Act - BPCA | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca

102.
thelancet.com. Childhood cancer burden: a review of global estimates - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30761-7/abstract

103.
European Medicines Agency. Off-label use | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use

104.

learning.eupati.eu. 3. Off-label use: Legal framework in Europe | EUPATI Open Classroom [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?id=913&chapterid=896

105.
World Health Organization. Childhood cancer inequalities in the WHO European Region [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057615

106.
World Health Organization. content [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/5e7a7821-09d4-4f29-9f36-e09080f88768/content

107.
PubMed Central. Paediatric extrapolation: A necessary paradigm shift - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6422664/

108.
U.S. Food and Drug Administration. E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e11-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population

109.
MDPI. The Out-of-Pocket Cost Burden of Cancer Care—A Systematic Literature Review [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.mdpi.com/1718-7729/28/2/117

110.
PubMed. The financial burden and distress of patients with cancer: Understanding and stepping-up action on the financial toxicity of cancer treatment - PubMed [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338071/

111.
PubMed. Methods for measuring financial toxicity after cancer diagnosis and treatment: a systematic review and its implications - PubMed [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046080/

112.
Oxford Academic. Financial toxicity among cancer patients, survivors and their families in the United Kingdom: a scoping review | Journal of Public Health | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://academic.oup.com/jpubhealth/article/45/4/e702/7237359

113.
National Cancer Institute. Financial Toxicity (Financial Distress) and Cancer Treatment - NCI [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-pdq

114.
ANSES. procedures-dautorisation-de-mise-sur-le-marche [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.anses.fr/fr/content/procedures-dautorisation-de-mise-sur-le-marche#:~:text=La%20proc%C3%A9dure%20centralis%C3%A9e%20qui%20permet%20d%E2%80%99

obtenir%20une%20seule,m%C3%A9dicaments%20biotechnologiques%20et%20optionnelle%20pour%20les%20m%C3%A9dicaments%20innovants

115.
EUR-Lex. Regulation - 1901/2006 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006R1901

116.
European Journal of Cancer. Market access to new anticancer medicines for children and adolescents with cancer in Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2822%2900067-3

117.
EUPATI Toolbox. Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique - EUPATI Toolbox [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr

118.
American Association for Cancer Research. Is the European Pediatric Medicine Regulation Working for Children and Adolescents with Cancer? | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/6/1315/205235/Is-the-European-Pediatric-Medicine-Regulation

119.
Gustoceutics. EU Pharma Legislation Update — What's New for Paediatric Medicines (2025) | Gustoceutics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://gustoceutics.com/eu-pharma-legislation-update-whats-new-for-paediatric-medicines-2025/

120.
thelancet.com. Essential medicines for childhood cancer in Europe: a pan-European, systematic analysis by SIOPE - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00623-4/abstract

121.
Annals of Oncology. Access to essential anticancer medicines for children and adolescents in Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43223-5/pdf

122.
SIOP Europe. Access to Medicines Project : SIOP Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/Access-to-Medicines-Project

123.
World Health Organization. WHO EMLc 10th List (2025) [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/337edac2-d0aa-4e19-9d72-3acb11d09808/content

124. World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines (2017) - TRS 1006 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241210157

125.
EJC Paediatric Oncology. Differences in care delivery for children and adolescents with cancer in Europe – Results from the SIOPE OCEAN project [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcped.com/action/showPdf?pii=S2772-610X%2825%2900006-6

126.
European Journal of Cancer. Market access to new anticancer medicines for children and adolescents with cancer in Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(22\)00067-3/pdf

127.
Mapi Research Trust. Quality-Adjusted Life Years QALY in Cost-Effectiveness Analysis | Mapi Research Trust [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.mapi-trust.org/resources/blog/qaly

128.
Association of the British Pharmaceutical Industry. delta-hat_nice-icer-threshold-report-may-2025.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.abpi.org.uk/media/x3md0bwu/delta-hat_nice-icer-threshold-report-may-2025.pdf

130.
Council of Europe. Child-friendly healthcare - Children's Rights [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.coe.int/en/web/children/child-friendly-healthcare

131.
Council of Europe. CM/Del/Dec(2011)1121/6.2-app12 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://search.coe.int/cm

132.
ACCELERATE Platform. ACCELERATE Platform | Innovation for Children with Cancer [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.accelerate-platform.org/

133.
PubMed Central. Impact of ACCELERATE Paediatric Strategy Forums: a review of the value of multi-stakeholder meetings in oncology drug development: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10852613/

134.
ACCELERATE Platform. ALLADIN project [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.accelerate-platform.org/aladdin

135.
European Journal of Cancer. Second Paediatric Strategy Forum for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibition in paediatric malignancies - European Journal of Cancer [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049%2821%2900549-9/fulltext

136.

European Journal of Cancer. European regulatory strategy for supporting childhood cancer therapy developments - European Journal of Cancer [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049%2822%2900765-1/fulltext

137.
SIOP Europe. EU Joint Action on Rare Cancers (JARC) : SIOP Europe [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/activities/eu-projects/eu-joint-action-rare-cancers-jarc/

138.
EUR-Lex. Regulation - 2021/2282 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj/eng

139.
health.ec.europa.eu. Joint Clinical Assessments - Public Health - European Commission [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/implementation-regulation-health-technology-assessment/joint-clinical-assessments_en

140.
Innovative Therapies for Children with Cancer. ITCC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.itcc-consortium.org/

141.
Nature Index. Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma Treatment Strategies | Haematological Tumours | Oncology and Carcinogenesis | Health sciences | Topics | Nature Index [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.nature.com/nature-index/topics/l4/pediatric-anaplastic-large-cell-lymphoma-treatment-strategies

142.
ERN PaedCan. Homepage - ERN PaedCan [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://paedcan.ern-net.eu/

143.
health.ec.europa.eu. A pharmaceutical strategy for Europe - Public Health - European Commission [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/pharmaceutical-strategy-europe_en

144.
SIOP Europe. SIOPE [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://siope.eu/media/documents/recommendations-for-paediatric-cancer-following-launch-of-the-pharmaceutical-strategy-for-europe.pdf

145.
U.S. Food and Drug Administration. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/best-pharmaceuticals-children-act-bpca

146.
U.S. Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act | PREA | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea

147.
United States Congress. PLAW-107publ109.pdf [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.congress.gov/107/plaws/publ109/PLAW-107publ109.pdf

148.
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics 2023-2024 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/2023-24_BPCA_Priority_List_5-23-2024.pdf

149.
United States Congress. E:\PUBLAW\PUBL155.108 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.congress.gov/108/plaws/publ155/PLAW-108publ155.pdf

150. U.S. Food and Drug Administration. Microsoft Word - 6215DFT.doc [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/media/72274/download

151.
U.S. Department of Health and Human Services. Pediatric Drug Development: Regulatory Considerations — Complying With the Pediatric Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.hhs.gov/guidance/sites/default/files/hhs-guidance-documents/FDA/15032dft-Pediatric-Drug-Development-Complying-with-PREA-and-BPCA-Regulatory-Considerations.pdf

152.
American Academy of Pediatrics. The RACE Act and Pediatric Trials of Adult Cancer Drugs | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/154/4/e2024066920/199195/The-RACE-Act-and-Pediatric-Trials-of-Adult-Cancer?autologincheck=redirected

153.
U.S. Food and Drug Administration. Drezner_FDARA Implementation_Childhood Cancer Advocacy Forum [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/media/122696/download

154.
U.S. Government Accountability Office. Pediatric Cancer Studies: Early Results of the Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act | U.S. GAO [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.gao.gov/products/gao-23-105947

155.
U.S. Food and Drug Administration. Rare Pediatric Disease Designation and Priority Review Voucher Programs | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/rare-pediatric-disease-designation-and-priority-review-voucher-programs

156.
U.S. Food and Drug Administration. Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-pediatric-disease-priority-review-vouchers

157.

U.S. Food and Drug Administration. Project Optimus | FDA [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-optimus

158.
PubMed Central. Dosage Optimization of Pediatric Oncology Products: Our Patients Deserve Better - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12213127/

159.
Medicaid.gov. EPSDT Guidance | Medicaid [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.medicaid.gov/medicaid/benefits/early-and-periodic-screening-diagnostic-and-treatment/epsdt-guidance

160.
Administration for Children and Families. Improving Health Outcomes for Eligible Children and Youth Enrolled in Medicaid and the Children's Health Insurance Program | The Administration for Children and Families [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://acf.gov/policy-guidance/improving-health-outcomes-eligible-children-and-youth-enrolled-medicaid-and-chip

161.
Centers for Medicare & Medicaid Services. Biden-Harris Administration Releases Historic Guidance on Health Coverage Requirements for Children and Youth Enrolled in Medicaid and the Children's Health Insurance Program | CMS [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/biden-harris-administration-releases-historic-guidance-health-coverage-requirements-children-and

162.
Oxford Academic. Narrowing Insurance Disparities Among Children and Adolescents With Cancer Following the Affordable Care Act | JNCI Cancer Spectrum | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://academic.oup.com/jncics/article/6/1/pkac006/6522127

163.
American Society of Clinical Oncology. Disparities in Pediatric Oncology: The 21st Century Opportunity to Improve Outcomes for Children and Adolescents With Cancer [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/EDBK_320499

164.
Children's Oncology Group. Survivorship Children's Oncology Group [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/survivorship/
165. JAMA Network. Chemotherapy and Supportive Care Agents as Essential Medicines for Children With Cancer | Pediatric Cancer | JAMA Pediatrics | JAMA Network [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2725862

166.
The ASCO Post. The ASCO Post [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ascopost.com/News/59822

167.
JAMA Network. 2800607 [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800607

168.
National Cancer Institute. AYAO PRG Report.indd [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cancer.gov/types/aya/research/ayao-august-2006.pdf

169.
Oxford Academic. Survivorship after adolescent and young adult cancer: models of care, disparities, and opportunities | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article/116/9/1417/7687799

170.
PubMed Central. Understanding, measuring, and addressing the financial impact of cancer on adolescents and young adults - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6777708/

171.
Nature Index. Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers | Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.156

172.
CURE Today. FDA Approves Kymriah for Pediatric and Young Adult ALL | CURE [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.curetoday.com/view/fda-approves-kymriah-for-pediatric-and-young-adult-all

173.
World Health Organization. Childhood cancer [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.who.int/health-topics/childhood-cancer

174.
American Society of Clinical Oncology. Global Access to Essential Medicines for Childhood Cancer: A Cross-Sectional Survey | JCO Global Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JGO.18.00150

175.
Cell Press. Genome-guided discovery of cancer therapeutic targets: Cell Reports [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247%2823%2900989-0

176. American Society of Clinical Oncology. Global Development of Anticancer Therapies for Rare Cancers, Pediatric Cancers, and Molecular Subtypes of Common Cancers | JCO Global Oncology [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.18.00092

177.
American Academy of Pediatrics. Childhood-Cancer-Survivors-Financial-Toxicity-and [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/1/e2022059951/191427/Childhood-Cancer-Survivors-Financial-Toxicity-and?autologincheck=redirected

178.
Ovid. Considerations for Cost-effectiveness Analysis of... : JAMA Pediatrics [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from:

https://www.ovid.com/journals/japed/abstract/10.1001/jamapediatrics.2018.0049~considerations-for-cost-effectiveness-analysis-of-curative?redirectionsource=fulltextview

179.
PubMed Central. Healthcare Cost and Utilization for Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Commercial Insurance Claims Database Analysis [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10884615/pdf/CNR2-7-e1980.pdf

180.
PubMed Central. Financial Burden in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study - PMC [Internet]. [cited 2026 Jun 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5648170/

L'accès au marché des médicaments en oncologie pédiatrique :

L'Europe face aux États-Unis : confrontation de deux systèmes de santé aux fondements divergents

Clara Soubrier | Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie | 2026

RÉSUMÉ

L'accès aux médicaments en oncologie pédiatrique se situe à l'interface de l'innovation thérapeutique, des exigences réglementaires, de l'évaluation médico-économique et de l'organisation des systèmes de santé. Ce travail compare les mécanismes d'accès au marché en Europe et aux États-Unis, dans un domaine marqué par la rareté des pathologies, de faibles effectifs d'essais cliniques, le recours fréquent aux traitements hors autorisation de mise sur le marché et des besoins médicaux encore importants.

L'analyse met en évidence deux modèles aux fondements divergents. Le système américain favorise une intégration rapide de l'innovation grâce à un cadre réglementaire centralisé et à une forte articulation entre recherche clinique et pratique, mais l'accès effectif reste influencé par la couverture assurantielle, le coût des traitements et les disparités territoriales. En Europe, l'autorisation des médicaments est largement harmonisée, tandis que les décisions de prix, de remboursement et d'évaluation des technologies de santé demeurent nationales, ce qui peut retarder l'accès et générer des différences entre pays.

Au-delà de l'autorisation réglementaire, l'accès réel dépend également de la disponibilité continue des médicaments essentiels, de l'adaptation des formulations pédiatriques, des infrastructures spécialisées et de la soutenabilité financière. Cette comparaison souligne la nécessité de renforcer la coopération internationale, d'adapter les méthodes d'évaluation aux spécificités de l'oncologie pédiatrique et de développer des mécanismes permettant un accès plus équitable, rapide et durable aux innovations thérapeutiques.

MOTS-CLÉS
Oncologie pédiatrique - Accès au marché - Médicaments pédiatriques - Europe - États-Unis - Réglementation - Évaluation des technologies de santé - Équité d'accès