

**Réunion internationale des financeurs de la recherche sur le cancer**  
**Paris**  
**13 et 14 janvier 2014**

**Compte-rendu de réunion**

**Résumé exécutif**

Ce n'était que la troisième réunion internationale d'un groupe de recherche sur le cancer dont le concept est similaire aux réunions HERO organisées depuis trois décennies, entre les conseils de recherche médicale de différents pays. Quarante-six participants étaient rassemblés, essentiellement des directeurs d'organismes de financement de la recherche, mais également des représentants d'instituts de recherche et de ministères de la Santé, originaires de 23 pays répartis sur les six continents. Six sessions sur deux jours ont généralement rassemblé deux à quatre présentations de 15 minutes, suivies d'une à trois heures de table ronde entre les experts.

Les principales conclusions de la réunion sont les suivantes :

- Poursuivre le travail sur la mise en place d'un consortium mondial de recherche sur la lutte anti-tabac afin d'obtenir des données probantes et de soutenir le plaidoyer dans la lutte contre les « grandes industries du tabac » ;
- Un nouveau groupe de travail sur la lutte anti-tabac travaillera à une déclaration forte sur l'importance de cette lutte, face aux prévisions actuelles d'1 milliard de décès dus au tabac d'ici 2100 ;
- La recherche sur les risques sanitaires des cigarettes électroniques est indispensable en l'absence de preuves évidentes sur leurs bénéfices et risques potentiels ;
- L'évolution rapide des développements tant dans le diagnostic du HPV que de la vaccination impose une mise à jour des directives existantes ;
- Le meilleur parcours clinique pour les femmes porteuses du HPV doit clairement être évalué ;
- Les implications pour les patientes déjà vaccinées par vaccins bi-ou quadrivalents doivent être prises en compte lors de la mise à disposition du nouveau vaccin nonavalent l'année prochaine ;
- L'effet de la vaccination devra être pris en compte dans les programmes de dépistage existants ;
- Des méthodes d'enquête sur l'alimentation sont indispensables à la recherche, à l'évaluation des tendances et des politiques d'interventions liées à la transition nutritionnelle ; le besoin le plus important en outils et expertise se concentre en Afrique, au Moyen-Orient ainsi que dans certaines parties

d'Asie et d'Amérique Latine ;

- L'accès aux données brutes générées par la recherche en génomique est essentiel pour les nouvelles découvertes pertinentes en matière de prévention et de traitement, mais des problèmes techniques et juridiques persistent. L'alliance mondiale pour l'interopérabilité technique en bioinformatique doit être soutenue (première réunion à Londres en mars 2014) ;
- La nécessité d'harmoniser les normes de recherche au niveau transnational rend les essais internationaux difficiles. La mise en œuvre à l'échelle mondiale de ces normes semble lointaine ; au lieu de cela, certaines questions de recherche dont les réponses peuvent uniquement être apportées par des essais internationaux seront posées ; les études financées permettront également d'identifier les obstacles potentiels tels que les différences de réglementation et d'assurance santé.

Les participants à la réunion ont reporté le choix d'une date pour la prochaine rencontre plénière mais se sont entendus sur la formation de cinq groupes de travail de dix membres chacun (plus des experts cooptés si besoin) afin de progresser dans les domaines susmentionnés. Un comité de pilotage formé d'Harold Varmus, Harpal Kumar, Fabien Calvo et Christopher Wild coordonnera l'ensemble et convoquera la prochaine réunion plénière lorsque nécessaire.

### ***Jour 1 : Lundi 13 janvier 2014***

#### **Session 0 : Introduction et remarques d'ouverture**

*Présidence : Calvo*

*Débats : Kumar/Varmus/Buzyn/Wild*

Agnès Buzyn, Présidente de l'Institut National du Cancer, présente un aperçu des efforts français en matière de recherche sur le cancer, avec ses 28 centres de génétique moléculaire, 16 centres d'essais cliniques de phase précoce, 13 bases de données, 7 programmes sur le génome et un registre des essais cliniques en cours, mis à la disposition à la fois des patients et des chercheurs universitaires. Elle exprime ensuite ses regrets de ne pouvoir assister à la réunion, étant tenue de finaliser le projet de 3<sup>ème</sup> plan cancer national en cours de rédaction et qui doit être présenté le lendemain au Président François Hollande.

#### **1. But et objectifs**

Fabien Calvo, représentant l'institution hôte, l'Institut National du Cancer en France, ouvre la réunion, présente le programme des réunions et de la soirée (un dîner) et exprime son souhait de voir émaner de la réunion un consensus sur des recommandations d'action dans les domaines suivants :

- lutte anti-tabac
- papilloma virus humain

- coopération internationale dans les essais cliniques
- disponibilité de médicaments anti-cancéreux et relations avec l'industrie

Le Président co-fondateur Harpal Kumar (CRUK) insiste sur la nécessité d'aboutir à une action concrète portant sur des mesures spécifiques et ainsi justifier la poursuite de ces échanges. Il espère tout particulièrement une déclaration forte sur la lutte anti-tabac dont il souligne l'importance pour faire pression sur les gouvernements.

Harold Varmus (NCI) espère quant à lui que la réunion permettra d'avancer dans les domaines suivants :

a. Incitations commerciales dans le diagnostic et les traitements du cancer

- Le défi biosimilaire pour breveter des modèles commerciaux
- Les immunothérapies dans les pays en développement
- Le manque d'incitations commerciales pour le développement de diagnostics moléculaires

b. Organisation des essais cliniques

- Les différences de réglementation constituent un obstacle à la coopération
- Elargissement de l'Alliance mondiale pour harmoniser les normes et procédures

c. Génomique du cancer

- Les différences de réglementation constituent un obstacle à la coopération

d. Approche mondiale de l'évaluation de l'alimentation

e. Biomarqueurs dans une maladie hétérogène

L'élargissement de l'Alliance mondiale pour organiser des essais cliniques est nécessaire pour faire progresser le travail sur la génomique du cancer et doit s'adresser aux grands financeurs privés tels que les fondations Gates et Bloomberg, ainsi qu'aux laboratoires pharmaceutiques.

Christopher Wild (CIRC) esquisse ses trois principales priorités :

- Importance de la nutrition, en particulier dans les pays en transition nutritionnelle : ce sujet se rapporte également à la priorité des Nations Unies accordée aux maladies non transmissibles, dont le cancer
- Mise en œuvre de programmes de vaccination HPV et l'effet que l'incidence changeante de la maladie aura sur les programmes de dépistage existants
- Initiatives liées à l'accès aux traitements dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, en particulier les cancers pédiatriques.

## **Session 1 : Transition épidémiologique, nutrition et cancer**

*Présidence : Qiao*

*Débats : Romieu/Margetts*

La session s'ouvre par la présentation d'Isabelle Romieu sur les défis et opportunités représentés par les évolutions démographiques des pays à revenus faibles et intermédiaires (PRFI). Une transition épidémiologique est observée à l'échelle mondiale, avec des prévalences en baisse des maladies infectieuses et des changements alimentaires, en particulier avec un apport plus élevé d'aliments transformés, et des styles de vie de plus en plus sédentaires, conduisant à l'obésité et à une prévalence accrue du cancer.

Elle présente des données internationales en comparant, les proportions de l'apport calorique provenant d'aliments transformés, qui varient considérablement dans les différents pays, y compris dans les pays à revenus élevés (PRE). En Grèce, seuls 30 % de l'apport calorique proviennent des aliments transformés, comparés à 58 % au Royaume-Uni et 62 % aux États-Unis.

À mesure que la proportion des aliments transformés augmente, l'apport en micronutriments (oméga 3, vitamines B, D) et en fibres alimentaires tend à diminuer et l'indice de masse corporelle à augmenter, avec des hausses associées de la prévalence d'un certain nombre de cancers, notamment les tumeurs colorectales, du sein et de l'endomètre.

Elle ouvre la voie pour améliorer notre compréhension de l'étiologie du cancer à travers les opportunités d'étude du cancer et de la nutrition dans les PRFI et met l'accent sur la nécessité de considérer une perspective à l'échelle de la vie pour la prévention du cancer.

Elle conclut par l'idée que la prévention primaire doit être une priorité et que le manque d'infrastructures de recherche doit être résolu dans les PRFI.

La présentation de Barrie Margetts (Univ Southampton, Président, World Nutritional Association) souligne la rapidité de la transition, qui s'accompagne souvent de données insuffisantes, et la capacité institutionnelle limitée dans le monde pour résoudre la situation (cela n'est pas qu'une question de formation). L'étude de cohorte sud-africaine PURE montre que le nombre de consommateurs ruraux de boissons sucrées a doublé pour passer de 25 à 50 % entre 2005 et 2010 par exemple.

Il est essentiel de créer les infrastructures et la capacité de personnel pour relever ces défis, et les initiatives des pays Sud-Sud au sein desquelles les PRFI déterminent leurs propres priorités doivent tout particulièrement être encouragées.

85 % de la croissance des MNT (maladies non transmissibles) se concentreront dans les PRFI au cours des 15 prochaines années. La nature dynamique de la situation et la variation considérable à travers le monde représentent également des opportunités de recherche utiles, tandis qu'une meilleure coordination de la recherche et de la communauté de financement internationales est la clé.

Points de discussion :

Sur le plan de la recherche, une approche du parcours de vie est essentielle compte tenu de la connaissance des effets du retard de croissance précoce sur l'obésité ultérieure et d'autres facteurs de risque. Il existe des opportunités de recherche spécifiques pour des études longitudinales dans les pays subissant une transition nutritionnelle.

Une approche de la population est essentielle, les stratégies préventives constituant l'unique possibilité dans de nombreux PRFI, mais il est difficile de convaincre les politiciens lorsque les effets bénéfiques de l'intervention risquent de prendre plusieurs décennies. Une plus grande attention accordée à la recherche sur le terrain afin de mettre en lumière les inquiétudes immédiates telles que l'effet du régime alimentaire sur le développement cognitif de l'enfant serait-elle la clé ?

La recherche sur l'efficacité des mesures de santé publique sur l'évolution alimentaire doit être financée : par exemple, nous ne savons pas si les restrictions du maire de New York, M. Bloomberg imposées aux ventes de sodas ont un effet autre que l'alimentation du spectacle médiatique.

Les études principales sont l'étude de cohorte de Slimani et al EPIC 2009 et la classification des aliments ultra-transformés de Monteiro réalisée en 2013.

Bon nombre de gouvernements des PRFI accordent une priorité faible aux MNT : l'accent est mis jusqu'ici sur la malnutrition, mais une image en demi-teinte émerge dans de nombreux pays. Le pire scénario pour l'obésité et les risques sanitaires du syndrome métabolique sont le retard de croissance in utero ou en tant que nouveau-né, suivi par un apport excessif de calories vides au début de l'âge adulte.

En tant que pays présentant la plus grande prévalence d'obésité en Europe, la Turquie donne la priorité à son programme de lutte contre l'obésité et reconnaît que d'autres pays devraient en faire de même. Leur programme donne la priorité aux besoins de l'enfant, à l'activité physique ainsi qu'à la consommation excessive de sel qui constitue un problème spécifique au régime turc. Des carences en micronutriments, comme une carence en vitamine B, ont été observées. Il rapporte l'existence de l'Institut national de recherche du Koweït créé spécifiquement pour résoudre le problème de l'obésité, mais aucun consensus ne confirme qu'il s'agit de l'approche à suivre. Selon Harold Varmus, 12 des 27 instituts américains de recherche sanitaire travaillent déjà sur l'obésité et un conseil visant à maintenir l'approche interdisciplinaire devrait suffire à résoudre le problème, sans financer un

28<sup>ème</sup> institut. Il souligne également la tendance actuelle à se détourner de l'étude des risques de cancer liés à des aliments spécifiques comme les viandes cuites au barbecue ou des effets de protection contre les tumeurs d'autres aliments comme les tomates, au profit de l'inquiétude liée aux risques cancéreux du syndrome métabolique.

M. Margetts souligne aussi que la nutrition n'est pas seulement une question d'obésité mais également de régime à long terme ; il faut se concentrer davantage sur la nutrition et la santé publique afin d'obtenir une image plus générale.

Fabien Calvo demande à ce que la réunion reconnaisse et s'oppose aux forces commerciales qui alimentent la tendance à la consommation accrue d'aliments transformés. L'industrie agro-alimentaire n'est-elle pas aussi coupable que les grandes industries du tabac ? Il ajoute que nous ne devons pas attendre des décennies que le mal soit fait avant de tenter de contrer un lobby tout aussi influent que l'industrie du tabac.

En réponse, Richard Peto reconnaît que le régime alimentaire est important, mais que la perspective doit être maintenue sur l'importance globale des risques associés à l'adiposité (IMC 25-30), soit une baisse d'un an de l'espérance de vie, par rapport à la perte de dix ans d'espérance de vie associée au tabagisme à l'âge adulte.

Les politiciens sont en avance sur les preuves dans certains pays d'Amérique Latine ; mais il n'existe pas de solution miracle et agir trop vite dans un modèle réductionniste pourrait être une erreur. L'assemblée convient que l'action sur la normalisation de la mesure du régime alimentaire afin de permettre les comparaisons internationales est une priorité. Elle relève également que par rapport à la lutte anti-tabac, par exemple, la base de preuves est limitée pour les interventions alimentaires adressées à la population et que celles qui sont faites doivent inclure des « études observationnelles intégrées » qui ont un coût supplémentaire minime si elles sont intégrées à la phase de planification d'un programme national.

## **Session 2 : Intégration de la génomique avec l'épigénétique, le style de vie et le phénotype pour une meilleure prévention et un meilleur traitement du cancer.**

*Présidence : Varmus*

*Débats : Wild/Hudson/Soria*

En guise d'introduction, Harold Varmus évoque les difficultés rencontrées actuellement dans l'application de la génomique à la médecine clinique. Le coût et l'accès, essentiellement pour les patients éloignés des centres de recherche, constituent les principaux problèmes. Les techniques de diagnostic génomique restent coûteuses et la commercialisation de la science brute est problématique.

Christopher Wild (CIRC) souligne les lacunes dans nos connaissances des causes de nombreux cancers courants (par ex. prostate, pancréas, rein, cerveau) et le fait que l'on ne saurait aborder le fardeau grandissant du cancer, à l'échelle

mondiale, seulement par des améliorations thérapeutiques. Il discute comment les progrès réalisés dans notre compréhension des changements moléculaires sous-jacents au cancer pourraient permettre d'identifier les facteurs de risque. Il présente des travaux récents montrant comment la caractérisation des spectres de mutations somatiques caractéristiques a contribué à l'identification des aflatoxines (associées au carcinome hépatocellulaire) et de l'acide aristolochique (associé aux tumeurs urothéliales) ingéré avec des remèdes de phytothérapie, en tant que carcinogènes humains. Pour la première fois, la découverte de schémas de mutation dans d'autres tumeurs via le séquençage complet du génome ou de l'exome a déclenché des recherches sur les facteurs liés à l'environnement ou au mode de vie qui pourraient être associés à des tumeurs spécifiques. Cette approche présente un potentiel pour les tumeurs courantes dont l'étiologie est actuellement inconnue. La variation de l'incidence du cancer au niveau international constituera un élément crucial des plans de recherche destinés à élucider cette question.

Jean-Charles Soria présente les nouvelles possibilités de diagnostic et de traitement rendues possibles par la génomique à haut débit, qui permet d'analyser le matériel génétique pour « dépasser l'histologie » dans la prédiction du comportement de la tumeur. De nombreux travaux continuent à édifier des « paysages génomiques exhaustifs » et à caractériser les génomes des tumeurs suite à des « biopsies liquides » (analyse de matière génétique issue de prélèvements sanguins) afin de créer des « panels de gènes » avec l'ambition de trouver des traitements ciblés pour des sous-types spécifiques de la maladie. Les nombreuses mutations découvertes viennent compliquer les essais de traitement. L'objectif est la médecine personnalisée, les outils de recherche pour son évaluation incluant des tests d'algorithmes plutôt que des médicaments spécifiques en eux-mêmes. Même lorsqu'un médicament efficace se rapportant à une cible génétique peut être proposé, avec une bonne réponse initiale, on constate néanmoins des cas de rechute et de résistance au traitement. Il évoque le besoin de recourir à des essais de médecine personnalisée de deuxième génération (essais randomisés). A l'heure actuelle, le coût du diagnostic ne représente pas un problème majeur dans un PRE comme la France. Le coût d'une analyse de « panel de gènes » pour un patient individuel s'élève à 500 € ; une étude de 60 000 patients a dépensé 150 €/diagnostic. Ces coûts peuvent aisément être compensés si les tests permettent de ne proposer des traitements chers et/ou désagréables qu'aux patients ciblés qui sont susceptibles d'en retirer un bénéfice.

Ces analyses « -omiques » créent des ensembles de données de l'ordre du pétaoctet difficiles à manipuler qui repoussent les limites de la technologie actuelle. Il existe plus de 100 grands ensembles de données de cette nature : une récente réunion a conclu que l'harmonisation des requêtes entre ces ensembles de données pourrait s'avérer très difficile rétrospectivement ; des efforts prospectifs semblent plus à même de réussir. En règle générale, chaque base de données est « mise en silo », c'est-à-dire qu'elle doit être soumise à des requêtes individuelles et est inopérable avec ses homologues. Le téléchargement d'un tel ensemble de données n'est pas

une mince affaire pour un groupe de recherche qui souhaite travailler dessus localement. Les problèmes techniques d'accès peuvent être résolus via le cloud computing, mais les principes éthiques et juridiques du partage des données sont plus difficiles à résoudre. Il est essentiel de répertorier les obstacles à cet accès pour pouvoir progresser, bien que les « poussées contre la confidentialité » constituent un problème majeur, notamment dans l'UE, où l'utilisation politique abusive potentielle des informations de santé suscite l'inquiétude. Il y a dix ans, le climat était plus favorable au recueil et au stockage des données génétiques. Aujourd'hui, les comités d'éthique refusent des études de cette nature, à moins d'avoir le consentement explicite du patient pour de telles utilisations. Des données et des échantillons ont été détruits face à de telles pressions, exacerbées par les violations claires de confidentialité que le Homeland Security Act aux Etats-Unis a permises.

Cependant, la frustration était évidente dans l'assemblée face aux opportunités perdues à cause des obstacles au partage. Le problème est encore aggravé par des règlements inappropriés, souvent rédigés avec peu de soin, qui risquent de rendre les études de suivi impossibles. En Allemagne, par exemple, les lois sur la confidentialité sont telles qu'il est impossible de tenir un registre du cancer. Les patients doivent être approchés individuellement pour chaque étude, ce qui augmente considérablement les coûts et la difficulté de la recherche sur le cancer.

Inspirée par le W3C et l'approche des normes ouvertes, une alliance mondiale pour la génomique et la santé a été créée en juin 2013 : elle regroupe 129 organisations partenaires dans 20 pays répartis sur les 6 continents. Elle vise à ouvrir les normes selon un mode interopératif et ainsi à répondre au besoin non satisfait émergeant des données existantes (provenant de l'ICGC, des essais, etc.) ; elle se réunira pour la première fois le 4 mars 2014 à Londres. Les participants y examineront la multitude de problèmes techniques et juridiques qui constituent toujours un obstacle à la coopération internationale dans ce domaine. Les organes de financement ont été invités à rejoindre cet effort et à soutenir son livre blanc : l'accès aux données génomiques brutes a été une condition préalable essentielle de toutes les découvertes faites dans ce domaine à ce jour.

Le débat se concentre aussi brièvement sur les difficultés et les biais générés dans les archives scientifiques par une réticence à publier des résultats d'essai dits « négatifs ». Aussi bien les chercheurs, qui estiment que de telles publications leur apportent une moindre reconnaissance académique, que les éditeurs des revues scientifiques, qui considèrent que de telles études présentent un intérêt moindre pour leurs lecteurs, contribuent au problème. Harold Varmus décrit comment les NIH rendent obligatoire la publication des résultats de toutes les études qu'ils financent « sous quelque forme que ce soit » sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Mais les problèmes persistent. Bon nombre d'essais sur le traitement du cancer suivent les patients pendant des décennies : si les résultats doivent être publiés « dans les 12 mois qui suivent la conclusion d'un essai », cela signifie-t-il quinze ans après que l'essai ait débuté ?

### **Session 3 : Lutte anti-tabac**

*Présidence : Kumar*

*Débats : Fong/Peto/Glynn/Soo/Cox*

Agnès Buzyn n'étant pas en mesure de présider la session, Harpal Kumar l'ouvre en son nom. Sa vision est celle d'une « fin de partie » pour le tabac dans laquelle moins de 5 % des adultes sont des fumeurs et il espère voir émerger une déclaration consensuelle forte de l'assemblée à ce sujet. Il fait également remarquer notre ignorance actuelle concernant les effets du nouveau phénomène des cigarettes électroniques.

Geoffroy Fong de l'Ontario Institute of Cancer Research donne un aperçu de l'effort mondial visant à lutter contre le tabac. Le nombre de décès liés au tabac au vingtième siècle s'élevait à 100 millions de morts prématurées, ce qui en fait « l'agent de mort le plus efficace jamais développé et déployé à l'échelle mondiale ». Cependant que le tabagisme est aujourd'hui sur le déclin dans les PRE grâce à plus de cinquante ans de sensibilisation et de campagnes sur le problème, quatre cinquièmes du 1,3 milliard de fumeurs dans le monde se trouvent aujourd'hui dans les PRFI. Ces fumeurs relativement pauvres (et souvent peu éduqués) sont moins enclins à modérer ou stopper leur consommation que leurs homologues dans les PRE. Pourtant, les prédictions indiquent que cette habitude mondiale du tabagisme causera 1 milliard de décès liés au tabac au 21<sup>ème</sup> siècle si la tendance se poursuit.

Cent soixante-seize pays (mais pas les États-Unis) sont signataires de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac (CCLAT), un « traité fondé sur des preuves ». Bien que de nombreuses informations soient disponibles grâce au rapport mondial de l'OMS sur la lutte anti-tabac et à l'Enquête mondiale sur le tabagisme chez les adultes (GATS), des problèmes majeurs restent cependant à résoudre, notamment en ce qui concerne l'efficacité des politiques de lutte anti-tabac.

M. Fong présente les résultats du projet de l'International Tobacco Control Policy (ITC) qui regroupe les données de 19 rapports nationaux provenant de 16 pays sur l'effet de l'introduction d'avertissements sanitaires graphiques notamment sur les paquets de cigarettes. Des données détaillées sont également disponibles sur le fonctionnement de la législation relative à l'environnement non fumeur, avec, chose intéressante, des résultats partagés. Une telle législation est respectée et effective au Royaume-Uni, en Irlande et en France (plus de 95 % des restaurants sont aujourd'hui entièrement non fumeurs par exemple) tandis que le système fédéral allemand a produit un résultat beaucoup moins contrasté. De telles preuves sont considérées comme la méthode la plus efficace pour diriger l'effort politique à l'international.

Richard Peto prend ensuite la parole pour présenter un aperçu de l'épidémiologie de l'épidémie du tabac, de 1900 à 2100, une perspective de longue durée par

nécessité en raison du retard de cinquante ans entre la cause et l'effet observé. Une relation claire est établie entre la dose de tabac tout au long de la vie et les risques de cancer, ainsi qu'une baisse évidente des décès liés au cancer au Royaume-Uni depuis 1990, les fumeurs constituant la plus grande cohorte étant nés en 1900. Pour mourir du fait de leur habitude, les fumeurs doivent commencer jeunes et continuer jusqu'à la survenue d'un grave problème de santé ; les femmes qui « fument comme les hommes » « mourront comme les hommes. »

Il relève que le 50<sup>ème</sup> anniversaire de la publication du premier rapport sur le tabagisme du Directeur du Service de santé publique des États-Unis a lieu également cette semaine, tout en émettant des réserves sur un rapport plus récent émanant de cet organisme, qui avance le chiffre de 2 millions de décès dus au tabagisme passif, ce qu'il considère comme « exagéré pour des raisons politiques ».

La baisse observée de tous les décès liés au cancer vers la cinquantaine au Royaume-Uni est probablement due à une combinaison du nombre réduit de personnes qui commencent à fumer, des cigarettes à filtre moins fortes et des arrêts réussis. Arrêter de fumer représente un moyen très efficace de réduire le risque, bien que le risque résiduel reste plus important pour un fumeur que pour une personne qui n'a jamais fumé.

Au vu de cette preuve claire et bien comprise de la nature du problème, quelles mesures doivent être prises ? Pour M. Peto, l'augmentation des taxes (basées sur le poids et non le prix) représente la mesure la plus efficace que les gouvernements puissent prendre pour diminuer le tabagisme. Le rôle de modèle est joué par la France dont le gouvernement a décidé en 1990 de tenter de mettre fin à la prédilection désastreuse de son pays pour les cigarettes fortes sans filtre par le biais d'un programme ciblé d'augmentation des taxes annuelles du double du taux d'inflation. En conséquence, le prix des cigarettes a triplé au cours des 25 dernières années et le tabagisme a diminué de moitié. L'augmentation des taxes compense les pertes de bénéfices pour le gouvernement dues à la chute des ventes, améliorant ainsi la santé de la nation comme de ses finances. La mise en œuvre de mesures semblables dans d'autres pays représentera, selon M. Peto, la méthode la plus efficace pour atteindre l'objectif de l'OMS visant à réduire le tabagisme de 30 % d'ici 2025.

Mais cette politique crée également des problèmes : 20 % des cigarettes vendues aujourd'hui dans l'est de la France ont traversé la frontière depuis les pays où le tabac est moins taxé, Belgique et Allemagne. Pourtant, la politique est toujours jugée utile, même en présence de telles pratiques subversives. La salle a exprimé sa déception face à l'annonce du jour d'une augmentation des taxes de seulement 0,20 € (3 %), un chiffre apparemment influencé à la baisse par ce trafic transfrontalier. Il a été convenu de rédiger une lettre de soutien recommandant vivement au Président Hollande de poursuivre (à la hausse) l'harmonisation des taxes sur les cigarettes au sein de l'UE afin de permettre une meilleure efficacité de

la politique à l'avenir.

Thomas Glynn de l'American Cancer Society présente son point de vue sur la direction empruntée par la recherche sur la lutte anti-tabac, en soulignant l'importance du lobbying pour intégrer la primauté des objectifs sanitaires dans les accords commerciaux internationaux (TPTA/EUTA) actuellement en cours de négociation. Il est à craindre qu'en l'absence d'opposition, les entreprises du tabac se servent des accords pour éviter les contraintes imposées à leur activité. La création de capacité, le financement et le recrutement d'une nouvelle génération de jeunes chercheurs et de responsables seront nécessaires pour influencer sur la volonté politique. Il note également que « peu de décideurs politiques ont les compétences pour analyser les revendications concurrentes de l'industrie du tabac ».

Pour Kee Chee Soo, directeur du Centre National du Cancer de Singapour, les droits humains les plus importants sont le droit à la vie, à un environnement sain et la protection des enfants. La baisse de la consommation de tabac dans son pays s'est stabilisée à 14 % (contre 15 à 20 % dans d'autres pays comparables) et les jeunes continuent de commencer à fumer.

Une réflexion est en cours dans ce pays concernant la façon d'aborder cette « fin de partie ». En faisant remarquer que 98 % de l'opinion était favorable à une politique interdisant la vente de tabac aux enfants, sa proposition consiste à interdire, de façon permanente, la vente de tabac à toute personne née après l'an 2000. Cette proposition est soutenue par 70 % des Singapouriens ainsi que par une partie de l'assemblée, mais cette approche est controversée. Richard Peto exprime son opinion : soutenir l'interdiction pure et simple du tabac est irréalisable et risque de jeter le discrédit sur le mouvement de lutte anti-tabac. Selon lui, la demande sera toujours présente. Il estime que l'interdiction de la marijuana a été « un désastre pour le respect de la loi parmi les jeunes ».

Les deux facettes du débat sur la cigarette électronique sont présentées : avec plus de 250 produits différents apparus subitement sur le marché, il n'existe actuellement aucune donnée sur la sécurité, bien que la vapeur ait été estimée entre 9 et 450 fois moins toxique que la fumée de tabac. Est-ce un outil utile pour réduire et mettre fin aux dommages, d'une efficacité comparable aux patchs de nicotine ? Ou un produit d'appel pour attirer les jeunes dans la dépendance à la nicotine et permettre aux fumeurs invétérés de ne pas faire face à leur addiction dans les situations obligatoirement non fumeurs ? Les preuves font défaut aujourd'hui, quelle que soit la position. Selon M. Fong, des études pilotes visant à répondre à ces questions sont en cours aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada, mais « nous ne possédons pas encore les chiffres pour les réseaux décisionnels. »

Alison Cox, responsable de la lutte anti-tabac au CRUK, présente trois thèmes qu'elle considère dignes d'attention :

Sommes-nous dans « un moment Kodak » où les cigarettes électroniques vont venir bouleverser le paysage ?

Les mesures que les entreprises du tabac cherchent à inclure dans les accords commerciaux vont-elles entraîner un « refroidissement réglementaire » alors que les gouvernements reculent devant les mesures de lutte anti-tabac par peur de devoir faire face à des litiges coûteux ?

Et comment pouvons-nous influencer sur le débat sanitaire mondial et la sensibilisation accrue à l'énorme fardeau des maladies chroniques occasionnées par les évolutions démographiques ?

Elle présente sa vision d'un Global Tobacco Control Research Consortium (GTCRC) dont les rôles pourraient englober le guidage, la création de capacité, le partage des compétences, la communication et la publication afin de garantir que les problèmes de lutte anti-tabac soient mieux représentés dans la littérature. Un tel organisme utiliserait son influence en tant que défenseur de cette cause pour mettre des mesures efficaces au programme de 2015, parmi les organes de financement du développement, philanthropiques, gouvernementaux et de la recherche médicale, tout en répertoriant les initiatives actuelles, en s'appuyant sur les études précédentes et en effectuant une analyse des lacunes afin de déterminer les priorités futures.

La proposition reçoit le soutien d'une partie des personnes présentes : Murat Gutelkin, directeur de la lutte contre le cancer au Ministère de la Santé turc, est en faveur de cette proposition et promet le soutien de l'Institut national du tabac de Turquie dans l'opposition à l'industrie du tabac : « Pour nous, la lutte contre le cancer est la lutte anti-tabac », déclare-t-il.

Toutefois, tout le monde dans la salle ne montre pas le même enthousiasme. On craint qu'une institution ayant une mission si étroitement délimitée risque d'isoler la lutte anti-tabac des autres problèmes connexes importants comme la pauvreté et le changement comportemental. Maria José Suso, directrice à l'Institut de santé Carlos III en Espagne, reconnaît que rien ne se réaliserait sans concentration d'effort, mais fait remarquer les différences de mortalité entre les fumeurs riches et pauvres et exprime l'opinion qu'il est important de ne pas perdre de vue les autres problèmes. Barrie Margetts rappelle que la déclaration des NU concerne les MNT et non le tabac seul, et exprime aussi sa préoccupation que la portée d'un tel organisme ne soit trop étroite.

Quelles que soient les structures précises conçues sur le plan national et international dans ce domaine, Richard Peto note qu'il est essentiel d'évaluer les politiques de lutte anti-tabac sur la base des niveaux de consommation de tabac et non sur les taux des maladies, car ces derniers sont complexes et sujets à d'autres tendances.

Le nom fait également l'objet d'un débat : consortium donne peut-être l'impression que l'organe finance des études (ce qui n'est pas l'intention visée) mais secrétariat a

une connotation trop bureaucratique.

On convient qu'il reste du travail à accomplir et qu'une partie des personnes présentes fera avancer la question au sein d'un groupe de travail à réunir.

## ***Jour 2 : Mardi 14 janvier 2014***

### **Session 4 : Vaccination contre le HPV et lutte contre le cancer du col de l'utérus**

*Présidence : Wild*

*Débats : Dillner/Qiao/Herrera/Gutelkin*

Le cancer du col de l'utérus génère aujourd'hui encore un lourd fardeau pathologique, en particulier en Afrique subsaharienne, selon le président de la session, Chris Wild, du CIRC. Pour Mamadou Diop, directeur de l'Institut du Cancer du Sénégal, le cancer du col de l'utérus représente la priorité numéro un. La pratique actuelle dans le pays implique la visualisation directe du col de l'utérus par colposcopie et cryothérapie, mais un accès rapide au test HPV pourrait changer cela.

Le Professeur Joakim Dillner du Karolinska Institute en Suède présente le programme suédois de dépistage du col de l'utérus qui dispose de preuves issues d'un essai contrôlé randomisé d'une réduction de 50 % du carcinome *in situ* grâce à cette approche. La véritable évolution réside dans le fait que le test HPV peut augmenter l'intervalle de dépistage à 6 ans et que le test plus poussé des femmes HPV négatives est vain. Tel a été le résultat d'un essai qui a randomisé la totalité de la population sur la cytologie de routine ou le dépistage HPV.

Ces études impressionnantes sont rendues possibles par un système de 79 registres, au niveau des comtés, financés à 33 % par le gouvernement central et à 67 % par les prestataires de soins de santé. Les données sur la qualité sont publiquement disponibles, ce qui incite vivement les comtés qui présentent de moins bons résultats sur un indicateur spécifique à améliorer leurs performances. Le secret de leur taux élevé de participation réside dans le matraquage des rappels, jusqu'à quatre sont envoyés, avec un pourcentage de participation supplémentaire appréciable à chaque rappel successif.

La vaccination HPV est à la fois organisée de manière systématique et administrée de manière opportuniste.

Le programme suédois complet de dépistage du cancer du col de l'utérus a stocké 80 % des échantillons de dépistage obtenus au niveau national depuis 1998. Les échantillons sont entrés dans une biobanque qui permet de stocker de manière stable l'ADN, les protéines et le matériel cellulaire pendant des années. Si cette approche avait été disponible il y a dix ans, l'essai récent réalisé sur dix ans ayant démontré la supériorité du test HPV sur la cytologie Papp pour le dépistage n'aurait pris qu'un an. Le recours à une biobanque avec un lien vers le registre du cancer

peut réduire les cancers du col de l'utérus in situ de 50 %. Le test HPV augmente l'intervalle de dépistage à 6 ans, ce qui représente un avantage clair par rapport à la cytologie, avec un meilleur rapport coût-performance.

La mise en commun des données issues d'études internationales permet également de répondre plus rapidement aux questions, lorsqu'une telle coopération est possible. Et tandis que la supériorité du dépistage HPV sur la cytologie a aujourd'hui été démontrée, il reste toujours de la place pour des recherches d'efficacité sur la mise en œuvre du dépistage.

You Lin Qiao, directeur au Centre National du Cancer de Chine, présente l'étude chinoise menée sur l'utilisation du test HPV low-cost. L'incidence du cancer du col de l'utérus augmente en Chine, probablement suite à l'évolution des mœurs sexuelles au cours des trente dernières années. Les défis que comporte le dépistage d'une population aussi nombreuse sont immenses mais un programme a néanmoins été lancé en juillet 2009 pour examiner 10 millions de femmes rurales sur trois ans (7 % de la population cible). Son approche descendante de planification a été recommandée par l'OMS et des essais de cytologie vs test HPV sont en cours sur les populations urbaines. Des essais de vaccination contre le HPV sont également en cours et le Centre est parvenu à obtenir le financement de la Fondation Gates, sous la rubrique des technologies cliniquement appropriées pour les PRFI.

Le cancer en Chine présente son propre profil caractéristique : on compte 2,4 millions de nouveaux cas chaque année et 1,7 million de décès (25 % de toutes causes). Bien que le tabagisme soit une cause importante de cancer (22 % des cas), les causes infectieuses (30 %) sont plus importantes, les virus de l'hépatite, H. pylori, schistosomiase et HPV ayant tous une part appréciable.

Luis Herrera, le Directeur de la Recherche à l'Institut National du Cancer du Mexique, présente la stratégie de son pays face au cancer du col de l'utérus. On compte 7 840 cas et 4 000 décès par an, avec une mortalité particulièrement élevée parmi les femmes pauvres, illettrées et rurales. La prohibition de l'époux et la honte sont des facteurs qui entravent la réussite du dépistage cytologique. La politique du pays s'est donc concentrée sur l'introduction de la vaccination HPV. Le programme de trois doses chez les filles âgées de 9 ans a atteint une couverture de 70 % en 2012 et devrait aller jusqu'à 95 % en 2015. Le gouvernement a également réussi à négocier une baisse du prix de la dose de vaccin de 36 \$ en 2008 à 11 \$ en 2013.

La Turquie rencontre des problèmes similaires à ceux du Mexique, associés à la modestie culturelle des femmes. Son programme de dépistage cytologique a également été compromis par une variation considérable de la fiabilité entre les laboratoires. Mura Gutelkin explique comment le statut du HPV est aujourd'hui utilisé pour répartir les femmes entre le typage HPV et un examen cytologique de suivi (sans action supplémentaire pour les femmes négatives), l'ensemble des tests étant consécutif à un dépistage préliminaire réalisé par deux laboratoires nationaux au contrôle qualité supérieur. Pour l'heure, les autorités turques suivent les directives

européennes de 2008, bien que celles-ci soient dépassées par les récentes évolutions. Christopher Wild note qu'elles sont en cours d'actualisation et que de nouvelles directives seront bientôt disponibles.

Lors de la discussion ouverte, Harold Varmus décrit le problème du point de vue américain. On compte aujourd'hui encore 11 000 cas et 3 000 décès par an dus à la maladie et la vaccination HPV représente une part importante de la stratégie de prévention. Les garçons et les filles sont invités à se faire vacciner à l'adolescence, mais malheureusement la participation est faible. Le coût du vaccin reste un problème. Une commission présidentielle sur le cancer est en train d'examiner la question. Ses conclusions préliminaires indiquent que :

- a) les médecins sont oublieux de la question et ont tendance à ne pas recommander le vaccin ;
- b) les parents sont réticents à étudier les implications de la sexualité naissante de leurs adolescents, alors qu'une telle réflexion est indispensable pour obtenir un consentement éclairé ;
- c) le lobby anti-vaccin représente un gros problème aux États-Unis. Une déclaration au nom du groupe sur la sécurité du vaccin pourrait être une action utile.

L'assemblée avait déjà entendu comment en Inde, un essai de la Fondation Gates sur le vaccin HPV, considéré comme l'un des vaccins les plus sûrs qui soient, avait été arrêté après la survenue de trois décès. Bien que les causes de ces trois décès, dont un accident de la route et une chute, ne soient vraisemblablement pas liées au vaccin, une croyance culturelle affirmant qu'un événement indésirable touchant l'un des participants à l'essai était nécessairement lié à l'essai a entraîné l'arrêt de l'étude.

Eduardo Cazap d'Argentine, fondateur d'un réseau d'oncologie en Amérique Latine et aux Caraïbes, explique comment la vaccination ne prête pas à controverse dans son pays, atteignant 95 % de couverture parmi les fillettes âgées de 11 ans grâce à l'expédient consistant à interdire le passage dans la classe supérieure pour celles qui ne seraient pas vaccinées.

Le cancer du col de l'utérus est un problème majeur au Sénégal et sa priorité numéro un dans le domaine du cancer. Mamadou Diop déclare qu'ils pilotent un programme de dépistage basé sur le test rapide HPV par colposcopie et cryothérapie pour les femmes positives. Une stratégie de vaccination par des vaccins multivalents est prévue, mais des données sur la prévalence des sérotypes HPV font actuellement défaut.

Harold Varmus fait également remarquer que dans les pays ayant déjà commencé la vaccination HPV, comme les États-Unis, l'apparition sur le marché l'année prochaine d'un vaccin nonavalent (contrairement aux vaccins bivalent et quadrivalent établis de longue date) allait créer un important besoin de recherche. Les personnes

déjà vaccinées devront-elles également recevoir le vaccin nonavalent ? Il n'existe actuellement aucune donnée pour répondre à cette question.

En Corée, le programme de dépistage cytologique a réussi, avec une baisse des taux de mortalité due à la maladie. Leurs pensées se tournent aujourd'hui vers une évaluation des besoins changeants en matière de dépistage à la lumière d'un programme d'immunisation réussi. À l'opposé, le Japon suit un mouvement anti-vaccin et un décès récent peut-être lié au vaccin a porté le problème sur le devant de la scène politique.

En résumé :

- 1) Les opportunités sont remarquables pour la recherche sur le vaccin comme sur le dépistage ;
- 2) les directives de l'UE doivent être mises à jour ;
- 3) la désinformation sur le vaccin constitue un problème. Les dernières avancées scientifiques doivent être rapidement intégrées dans les plaidoyers relatifs à toute controverse.

## **Session 5 : Faciliter la collaboration internationale dans les essais universitaires sur le cancer**

*Présidence : Kumar*

*Débats : Melien/Trimble/Cazap/Chan*

Øyvind Melien, conseiller sénior au Health Directorate de Norvège et représentant du Forum mondial de la science (GSF) de l'OCDE, présente les recommandations contenues dans le rapport 2010 du GSF sur la réalisation d'essais non commerciaux. Un travail considérable a été effectué dans ce forum de l'OCDE sur la collaboration dans le cadre des essais internationaux. Son rapport 2010 recommandait une approche basée sur le risque de l'approbation des essais qui distinguait les évaluations des médicaments établis et celles des agents originaux.

Son rapport examine :

A. La réglementation

B. Une approche basée sur le risque a permis de concevoir un ensemble d'outils pour l'évaluation des risques des essais cliniques. Il en résulte une classification des essais proposés en trois catégories de risques, le médicament ou l'intervention étudié étant classé soit :

- 1) en utilisation, pour une indication déjà autorisée ;
- 2) comme un médicament autorisé, pour une nouvelle indication ;

3) comme un produit entièrement nouveau.

Le fardeau réglementaire imposé aux investigateurs varie selon le risque inhérent à chacune des trois situations.

L'OCDE conseille que ses recommandations soient adoptées dans chaque cadre national d'évaluation des soins de santé et réglementation pharmaceutique.

L'idée consiste à éviter la situation dans laquelle, par exemple, un département universitaire réalisant un essai sur une question clinique liée à la valeur relative de deux agents établis est tenu de suivre des procédures réglementaires et éthiques similaires à celles d'un grand laboratoire pharmaceutique testant un nouvel agent.

Cependant, la réaction de l'assemblée est que la publication de déclarations mondiales n'est pas nécessairement pertinente en ce qui concerne les difficultés réglementaires locales spécifiques. Des doutes sont également émis quant à la pertinence de cette approche pour aborder les défis auxquels les chercheurs universitaires doivent faire face.

Le GSF de l'OCDE s'est également penché sur le développement d'un ensemble de compétences clés pour les investigateurs principaux et les autres parties impliquées dans les essais cliniques. Suite au processus qui a abouti aux directives de 2010, cinq groupes de travail ont été établis afin d'étudier les divers aspects de transformation des recommandations en actions concrètes pour les patients dans les essais cliniques.

Le travail sur les compétences clés est réalisé par un groupe australien, celui sur le développement des infrastructures par l'European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN), celui sur l'éthique par l'OMS, celui sur la participation des patients par le NIH et celui sur l'harmonisation de la recherche par l'EMA.

Ted Trimble propose des exemples de caractéristiques essentielles des réseaux d'essais cliniques. Le meilleur exemple d'intégration d'essais cliniques dans le système de soins de santé est donné par le NHS au Royaume-Uni. Le système national d'approbation éthique français est quant à lui rapide et réactif. Les éléments à prendre en compte par les autres pays dans l'espoir de les imiter sont classés comme suit :

1) Les professionnels des soins de santé doivent tous bénéficier d'une formation de premier cycle universitaire sur la recherche clinique afin de pouvoir au minimum apprécier que les connaissances qu'ils mettent en œuvre ne proviennent pas de nulle part. Des programmes de troisième cycle doivent répondre aux besoins de ceux qui souhaitent devenir chercheurs. On a également besoin d'autres professionnels tels que des biostatisticiens, des gestionnaires de données et des experts en éthique.

2) Le public doit être informé de la valeur de la recherche dans l'espoir d'avoir une idée de la valeur de la recherche clinique avant de participer un jour à un essai

clinique en tant que patient. À cette fin, des sites Web visant à éduquer le public doivent être développés par les organisations de recherche clinique. Le rôle des médias est important et un cours de deux jours est proposé aux journalistes dans l'espoir d'améliorer la qualité des comptes-rendus sur ces questions.

3) Les institutions locales doivent encourager la recherche en promouvant les personnes qui s'engagent dans ce domaine, en construisant les infrastructures nécessaires et en offrant du temps protégé pour faire de la recherche.

4) Au niveau régional et national, la centralisation clinique des services spécialisés peut augmenter le nombre de patients disponibles pour les essais et concentrer l'expertise. L'attitude du ministère de la santé du pays est importante dans la détermination de la facilité ou autre de la réglementation sur les médicaments et les dispositifs.

Eduardo Cazap présente des données de sondage collectées auprès de chercheurs en oncologie dans des PRFI et PRE concernant leurs attitudes face à la recherche et les difficultés qu'ils rencontrent. Le manque de financement est commun aux deux groupes, mais les chercheurs des PRFI sont davantage enclins à affirmer que l'approbation réglementaire constitue un obstacle tandis que les chercheurs des PRE ont plutôt tendance à mentionner le manque de temps. Il a l'impression d'observer une répétition considérable des efforts de recherche à l'international, ce qui représente du gaspillage. Il espère que l'assemblée le reconnaîtra et tentera de mieux collaborer par le biais de l'OCDE, de l'ANCI et de l'Institut EU-LAT à Madrid.

Anthony Chan (Univ. Hong Kong) présente les résultats d'un essai de radiothérapie vs chimiothérapie dans le cancer nasal qui est le résultat d'un partenariat à quatre parties avec des chercheurs établis à Hong Kong, Stanford, Taïwan et Singapour et qui a rencontré divers obstacles sur la route. L'argent, dit-il, permet d'atteindre l'harmonie.

La table ronde qui suit les présentations est agrémentée d'exemples spécifiques de difficultés que les chercheurs ont rencontrées au cours de leurs études internationales. Procédures éthiques lentes, rejets réglementaires de brevets, réglementations différentes, systèmes d'assurance différents (qui, dans certains pays, insistent pour que les chercheurs réalisant des essais assument tous les coûts des soins du patient, et pas seulement les coûts liés à l'essai en question), difficultés lors du recrutement des patients, de l'exportation des échantillons et données consécutifs, avec les exigences de confidentialité pour les données cliniques : tous ces problèmes ont été rapportés et tous ont entravé, retardé voire empêché des études.

Le rapport de l'OCDE ne semble pas répondre aux besoins des chercheurs individuels et des groupes : en effet, des doutes sont émis quant à la possibilité de rédiger un tel document d'envergure mondiale. En revanche, l'assemblée soutient

fortement une proposition spécifique pour qu'un groupe de travail de la réunion identifie certains problèmes cliniques auxquels on ne pourrait répondre que par le biais d'essais internationaux impliquant trois ou quatre pays, puis utilise les essais eux-mêmes pour révéler les difficultés et les aborder. Des essais sur le génome, les adjuvants au traitement comme l'exercice et le cancer pancréatique sont proposés comme candidats possibles au débat.

Le contact transnational entre les pays ayant réussi à unir leurs systèmes de soins de santé et leurs réseaux de recherche, comme la France, la Corée et le Royaume-Uni, et ceux moins bien dotés, est considéré comme particulièrement précieux pour partager les expériences. La réunion quadrilatérale entre le Royaume-Uni, la France, la Corée et le Japon qui s'est tenue à l'ambassade britannique à Tokyo est citée comme un exemple réussi du genre.

Il est proposé que des réunions similaires soient organisées ailleurs, avec des chercheurs expérimentés proposant leur expertise au réseau de recherche du pays hôte.

Pour résumer la discussion, le président Harpal Kumar déclare qu'il vient de voir une très bonne illustration des difficultés que rencontre la recherche clinique internationale. Il insiste sur le principal facteur de réussite du Royaume-Uni, de la France et des États-Unis, à savoir le fait que les gouvernements ont reconnu l'importance des essais cliniques, puis leur ont apporté un réel soutien financier. L'industrie pharmaceutique mondiale finance une gigantesque quantité de recherche, mais la réponse à de nombreuses questions cliniques ne pourra provenir de cette source.

La dissémination des résultats des essais est nécessaire et pour cela il préfère l'approche de pays à pays et de pair à pair aux processus et institutions mondiaux. Il formule l'espoir que le groupe de travail résulte en des essais phares conçus pour éclairer l'hétérogénéité actuelle en réglementation de la recherche et aboutir à des améliorations futures.

## **Session 6 : Accès aux médicaments/accès pour les patients pédiatriques**

*Présidence : Van Rensberg*

*Débats : Calvo/Peters/Kosch/Fujiwara*

Fabien Calvo propose un aperçu du problème clé de la session : la variation déplorable de la survie au cancer infantile entre les PRFI et les PRE. La différence dans les taux de survie est d'environ 40 % mais cet écart pourrait être réduit efficacement grâce aux connaissances actuelles.

Les autres facteurs importants pour l'accès aux médicaments sont les suivants :

- 1) le besoin d'une couverture de santé universelle ;

- 2) l'accès aux génériques et biosimilaires ;
- 3) la licence obligatoire.

Les causes du contraste dramatique observé dans la mortalité due au cancer infantile, qui reflète plus de 100 000 décès pédiatriques en plus par an dans le monde, sont abordées. L'accès aux médicaments constitue un facteur important, mais sans l'infrastructure d'oncologie pédiatrique requise pour un minimum d'un an de suivi, la chimiothérapie seule ne présente aucune utilité.

Il présente les données de l'initiative GFAOP qui finance treize centres d'oncologie pédiatrique au Maghreb et en Afrique subsaharienne, en important des protocoles de pointe sur des sites locaux. La survie des patients s'est considérablement améliorée : + 70 %.

Le cancer infantile est l'une des principales causes de mortalité infantile, mais le nombre de nouveaux médicaments développés pour le traiter est très faible. L'industrie pharmaceutique est réticente à essayer des médicaments sur des enfants, de sorte que de nombreux médicaments pour adultes doivent être utilisés en-dehors des indications. L'exemple donné est la chlofarabine, qui peut amener jusqu'à 30 % des cas pédiatriques de leucémie lymphoblastique aiguë en rémission, et la possibilité de la greffe de moelle osseuse. Il s'agit de l'unique nouveau médicament significatif contre le cancer infantile ayant vu le jour ces dix dernières années, mais le nombre très limité de patients candidats fait qu'il est difficile de justifier l'attribution des ressources substantielles requises au niveau de l'entreprise pour la commercialisation d'un nouveau produit.

En Thaïlande, le service de cancer pédiatrique a été développé en étendant le réseau VIH thaïlandais. Pour le Pr Calvo, ce problème peut être traité, résolu et aisément géré à l'aide de peu de ressources, le principal obstacle restant la formation adéquate du personnel local.

Deux intervenants de l'industrie pharmaceutique donnent leur point de vue sur ces questions : Richard Peters de Sanofi reconnaît qu'une révolution doit avoir lieu pour amener le patient au centre de l'univers des soins de santé. Dans les PRE, les cancers infantiles figurent parmi les cancers les plus traitables, avec des taux de survie moyens de 80 %. Dans les PRFI, la situation est inversée, avec des taux de survie estimés à 20 % environ. Bien que le coût des médicaments constitue un problème dans une certaine mesure, les 200 \$ requis pour la chimiothérapie du lymphome de Burkitt représentant une somme importante pour le Malawien moyen par exemple, cela n'est pas déraisonnablement cher. D'autres problèmes comme l'accès à des cliniques dotées d'un personnel correctement formé constituent un obstacle bien plus conséquent. Même dans les PRE, le manque d'agents chimiothérapeutiques est caractéristique de ces dernières années du fait que les laboratoires pharmaceutiques trouvent ces agents rarement utilisés peu rentables à

produire s'ils ne sont pas protégés par un brevet. Le nombre de patients est réduit et la justification au sein de l'entreprise des dépenses liées aux essais est difficile à trouver. Le partenariat avec des réseaux universitaires sera essentiel à tout laboratoire pharmaceutique qui souhaitera commercialiser un médicament dans cette catégorie.

Un désir est également exprimé par l'industrie pharmaceutique de trouver des « conceptions d'essai adaptatif » dans le but d'identifier rapidement les gagnants. Les essais de phase III de moindre ampleur qui s'ensuivent seraient plus rapides et économiques, mais cela obligerait les laboratoires pharmaceutiques à commercialiser plus tôt leurs médicaments à des fins de comparaison avec d'autres agents (concurrents). Le Dr Peters est d'avis que cela relève aujourd'hui du bon sens commercial de découvrir le plus tôt possible si un médicament est un gagnant ou un perdant sur le plan commercial. Les nouveaux modèles financiers font également évoluer l'industrie pharmaceutique : un nombre croissant de spécialistes du capital risque cherchent à financer des investissements spécifiques dans un médicament en particulier, au sein d'une entreprise en particulier, plutôt que dans l'entreprise dans son ensemble.

Il propose que les réglementations soient harmonisées, que la dérogation par classe pour l'exemption pédiatrique de l'évaluation du médicament soit révisée et que des concepts d'étude innovants soient imaginés pour développer des médicaments dans les cadres pédiatriques.

Au cours de cette discussion, l'aversion du risque de l'industrie pharmaceutique est débattue. Une partie du problème réside dans le fait qu'aucun pays ne compte suffisamment de cas de ces maladies relativement rares pour permettre des essais significatifs avec un grand nombre de patients, rendant la coopération internationale, avec tous ses problèmes, essentielle.

Markus Kosch de Pfizer aborde la question de l'accès aux médicaments dans les PRFI en faisant toutefois remarquer que cette catégorie représente un groupe très hétérogène de pays. Il classe les défis en quatre catégories :

- 1) Infrastructures et transfert des connaissances : par exemple en Inde, chaque oncologue diplômé suit 1 600 patients et les systèmes de diagnostic assurant une orientation appropriée du patient ne sont pas bien développés. Bien que le traitement soit bon dans les 27 centres publics du cancer du pays, l'accès est limité pour la majeure partie de la population.
- 2) Réglementation : huit demandes récentes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux agents ont été rejetées par les autorités de réglementation au Brésil par exemple. Même si cette étape est supposée intervenir avant la prise d'une décision liée au prix, l'industrie suspecte que cela soit une tactique du gouvernement pour éviter les débats publics difficiles sur l'accessibilité financière d'un traitement et les priorités de soins de santé concurrentes.

- 3) Accessibilité financière : Pfizer a développé une stratégie de prix différenciés qui impose le prix intégral aux patients pleinement assurés, un coût partiel à ceux qui peuvent payer quelque chose, tandis que le médicament est offert gratuitement à certains patients au revenu faible. Des inquiétudes quant au maintien d'un marché commercialement souhaitable existent, ainsi que sur le détournement des médicaments gratuits vers d'autres marchés.
- 4) Priorisation : dans de nombreux pays, le cancer infantile est bien trop bas dans la liste des priorités pour bénéficier de ressources significatives. Cette réalité politique fait que ces maladies ont un taux de mortalité de 90 à 100 %.

Le premier intervenant, Franco Cavalli, cite un coût faible (10 millions \$). L'intervention helvético-italienne au Nicaragua a augmenté la survie aux cancers infantiles de 0 à 55 %. Le principal défi résidait dans la formation et le transfert de connaissances plutôt que dans la dépense pour les médicaments. Les taux de guérison des cancers infantiles peuvent être très faibles dans certains pays asiatiques. Ils sont par exemple de 5 à 10 % au Bangladesh, mais ce chiffre représente la santé globale de la population.

Mamadou Diop a obtenu les agents chimiothérapeutiques pour ses patients sénégalais gratuitement ces cinq dernières années par le biais du GFAOP, mais avec plus de dix sources de financement préservant ce programme, il craint qu'il ne soit pas durable. Toutefois, il reconnaît que le cancer infantile doit être la priorité numéro trois après le tabac et le cancer du col de l'utérus car on peut accomplir beaucoup.

Le manque d'agents chimiothérapeutiques génériques est caractéristique de ces dernières années du fait que les laboratoires pharmaceutiques trouvent ces agents rarement utilisés peu rentables à produire s'ils ne sont pas protégés par un brevet. La proposition de fournir une incitation aux entreprises qui commercialisent des médicaments sur le marché pédiatrique en étendant l'exclusivité de leur brevet rencontre un certain succès.

### **Réunions à venir :**

Il est proposé de réduire le groupe à un organe de pilotage composé de dix membres, présidé par Harold Varmus, Harpal Kumar, Christopher Wild et Fabien Calvo. Ce groupe de pilotage coordonnera le travail de cinq groupes de travail et décidera de l'organisation de la prochaine réunion plénière. Les participants soutiennent l'idée de maintenir la réunion réduite et influente plutôt que de tenter de former les « Nations Unies du cancer ».