

Séminaire International Myeloma Foundation (IMF), Paris le 6 juin 2015

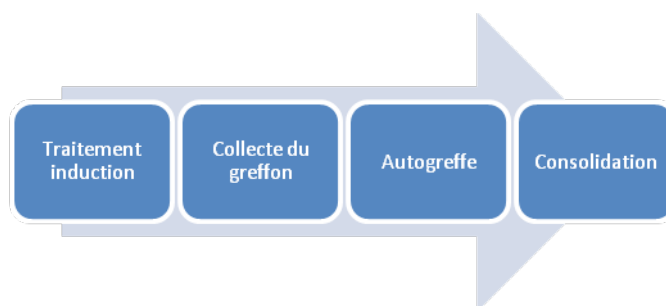
Pour la première fois, au cours de ce séminaire ont été abordées des thématiques non seulement médicales mais aussi plus globales, avec la présentation par Soraya MELTER, psychologue clinicienne à l'hôpital St Antoine de Paris, d'une interpellation sur le thème de « L'amour de Soi ».

Le Pr Moreau (CHU de Nantes) est revenu sur le traitement de l'autogreffe, il n'a pas manqué d'évoquer l'actualité très riche du médicament, d'autant plus que ce séminaire s'est tenu quelques jours après le congrès de la Société Américaine d'Oncologie (ASCO) à Chicago.

Après avoir retracé l'historique de l'autogreffe en France, qui s'appuie sur un traitement chimio intensif non sélectif, à base de Melphalan, il a précisé que bien qu'éliminée en quelques heures par l'organisme, cette chimiothérapie tue toutes les cellules de la moelle osseuse, y compris celles qui créent les globules blancs et les globules rouges : en conséquence la durée d'aplasie qui s'ensuit est directement liée à la dose injectée.

Il a rappelé que l'éligibilité à ce traitement est liée avant tout à l'état de santé général du patient et non à son âge, qu'aujourd'hui ce traitement est accessible à des patients de 70 ans d'âge en bonne santé, qu'au-delà il considère qu'il y a plus de risques que de bénéfices.

Il a ensuite présenté et commenté le schéma du traitement des patients éligibles à l'autogreffe, tel qu'il est approuvé en France aujourd'hui, voir schéma ci-après.



Sans entrer dans le détail, voici quelques informations intéressantes pour comprendre les enjeux de ce traitement, et aussi peut être, pour couper court à de mauvaises interprétations.

Le traitement d'induction a pour objectif de diminuer la masse tumorale dans la moelle osseuse, sachant que si un malade est porteur de 1000 milliards de cellules malignes au début du traitement, après induction ce nombre peut être ramené 100 millions. Il a été rappelé que toute personne non atteinte d'un cancer peut être porteuse de cellules malignes, mais que le plus souvent celles-ci sont attaquées et détruites par son système immunitaire.

Il est évident que le greffon qui est injecté au malade lors de l'autogreffe, 48h00 après lui avoir administré sa chimio intensive, comporte des cellules malignes, mais aujourd'hui on est convaincu que :

- Le nombre de cellules malignes tuées par la chimio intensive est beaucoup plus important que celui qui est réinjecté.
- La congélation du greffon altère plus les cellules malignes que les cellules saines.
- Les rechutes ne sont pas liées au fait que des cellules malignes sont présentes dans le greffon, mais ont pour origine les cellules malades restant dans la moelle après le traitement.

La phase de consolidation consiste à reprendre le traitement d'induction sur 2 à 4 cycles.

Concernant la mise en place d'un traitement de maintenance à la suite de la phase de consolidation, le Pr MOREAU a indiqué que les résultats des essais disponibles ne montrent aucun gain en termes de durée de survie, qu'aucune recommandation dans ce sens n'est envisagée dans l'immédiat.

Le Pr MOREAU a également évoqué **le développement du suivi à domicile de la période d'aplasie pour des patients ayant subi une autogreffe**, résidant à proximité de l'hôpital où ils sont suivis. En effet, si le

traitement par chimio intensive sans autogreffe imposait d'hospitaliser le patient en chambre stérile, car cela provoquait une période d'aplasie de l'ordre de six semaines, cela n'est plus nécessaire pour des patients avec autogreffe, la durée d'aplasie étant de l'ordre de une à deux semaines. Une hospitalisation en chambre d'isolement (chambre normale à un lit avec des accès contrôlés) est suffisante en cas d'autogreffe. L'expérience menée à Nantes en matière d'hospitalisation à domicile pour des malades ayant subi une autogreffe a fait ressortir un taux de ré hospitalisation des malades de l'ordre de 50%.

Pour les patients éligibles à l'autogreffe, quels sont les nouveaux schémas de traitement en essais ?

Pour en savoir plus, je vous invite à écouter l'interview de Pr MOREAU réalisé dans le cadre du congrès ASCO de Chicago.

Deux points sont mis en avant :

- **Le schéma standard actuellement utilisé, une association Velcade Thalidomide Dexaméthasone (VTD) ou Velcade Cyclophosphamide Dexaméthasone (VCD) pourrait être remplacé à terme par un traitement à base de Carfilzomib, Revlimid et Dexaméthasone (CRD).**

Les résultats des essais en cours réalisés sur des patients en rechute sont très encourageants, **le Carfilzomib présente un triple intérêt, il est moins toxique (provoque moins de neuropathies), il est plus efficace, il améliore la qualité et la durée de la réponse.**

Ces résultats ne peuvent qu'encourager l'AF3M à continuer à interpeller l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) afin que ce médicament puisse être rapidement proposé en France aux malades en rechute, réfractaires aux traitements existants, au travers d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

- **Les résultats des essais en cours sur les anticorps monoclonaux sont très encourageants, rappelons que ces médicaments ciblent des gènes précis tout en ne présentant aucune toxicité pour la moelle osseuse.**

L'étude de phase 2 réalisée avec le **Daratumumab** (Dara) sur une centaine de patients extrêmement avancés dans la maladie, réfractaires aux médicaments existants (Pomalidomide, Carfilzomib, etc.) traités en monothérapie avec cet anticorps fait ressortir un taux de réponse moyen de 30%, une durée de réponse moyenne de plus de 7 mois.

Un essai de phase 3 va débuter en France en octobre 2015, avec une durée d'inclusion de un an à deux ans, il va concerner plus de 1000 patients. Son objectif principal va être de comparer pour le traitement des patients éligibles à l'autogreffe les schémas VTD + Dara au schéma actuel VTD.

À noter que le Dara est administré par voie intraveineuse, que la durée d'injection est relativement longue, de l'ordre de trois heures.

Ces essais devraient permettre d'obtenir une AMM pour les patients en rechute à l'horizon 2017, avec une possibilité de l'élargir aux patients en première ligne de traitement à l'horizon 2020 / 2022.

L'AF3M ne peut que noter que l'approche séquentielle retenue, approche qui vise à tester un nouveau médicament sur des patients en rechute réfractaires aux traitements existants, puis sur des patients en première ligne de traitement, allonge considérablement l'accès aux nouveaux traitements pour des patients traités en première ligne, notamment si leur diagnostic de départ est mauvais. **Ne faudrait-il pas prévoir des essais pour les patients en première ligne, pour lesquels le facteur pronostic de départ est mauvais ?**

À noter aussi, qu'au-delà de l'aspect médical, cette innovation qui vise à utiliser deux médicaments innovants au lieu d'un, va avoir un impact important sur le coût des traitements.

En effet, le traitement avec le Dara conduit à un coût de 7000 € par mois. Une telle tendance peut expliquer pourquoi la HAS et la sécurité sociale développent de nouvelles approches d'évaluation de l'amélioration du service médical rendu, qui prennent en compte la notion de coût / bénéfice.

Les résultats de l'étude en cours sur **L'Elotuzumad** en association avec la combinaison Revlimid + Dexaméthasone sont également très encourageants. L'Elotuzumad est un anticorps monoclonal qui cible une protéine appelée slam F7 qui est systématiquement exprimée par les plasmocytes du myélome. Cette étude montre qu'il y a un gain significatif tant en durée avant rechute, qu'en survie globale.

Le Dr Brian DURIE a de son côté présenté un point sur le traitement des patients âgés, avec le développement du programme Black Swan engagé par l'IFM fin 2013.

Après avoir rappelé les aspects spécifiques liés au **traitement des patients âgés** à savoir l'âge, les autres problèmes de santé auxquels est souvent confrontée cette population, la moindre tolérance aux doses avec à la clé très souvent des effets secondaires accrus, le Dr. Brian DURIE a évoqué et mis en avant les résultats des essais réalisés sous la responsabilité du Pr. FACON (CHRU de Lille), qui ont conduit à valider le schéma de traitement en première ligne à base de Revlimid et de Dexaméthasone des patients récemment diagnostiqués non candidats à une greffe de cellules souches.

Cela a été l'occasion pour l'AF3M de rappeler que les enquêtes réalisées récemment avaient mis en évidence que l'anxiété liée à la maladie était un point à ne pas négliger, que plus de 25 % des malades du myélome étaient suivis pour de l'hypertension, des troubles du sommeil et des affections d'ordre psychologique. Cependant les problèmes cardiaques et rénaux apparaissent moins importants en pourcentage, bien que présentant vraisemblablement un niveau de gravité plus élevé.

Concernant le Revlimid, il a été rappelé que ce médicament vient d'obtenir une AMM pour le traitement des patients âgés en première ligne, non éligibles à l'autogreffe, que les négociations en cours sur les conditions de remboursement de ce traitement devraient être finalisées d'ici fin 2015.

Enfin le Dr. DURIE a mis en avant qu'à terme l'on s'orientera comme pour les patients jeunes, sur des traitements à base de trois médicaments, car cela permet d'obtenir une réponse thérapeutique plus profonde et plus durable.

Concernant le programme Black Swan initialisé en 2013, les premiers résultats obtenus sont encourageants :

- Grâce aux travaux menés en collaboration avec des équipes de chercheurs espagnoles, il va être possible de mesurer en routine d'ici un à deux ans le taux de maladie résiduelle d'un malade, ce test sera possible à partir d'une simple analyse de sang, pour un coût annoncé de l'ordre de 150€.
- Le développement des nouvelles techniques d'imagerie, notamment du PetScan va permettre de revisiter et préciser les critères pris en compte pour évaluer le myélome, mais aussi de trouver les meilleures combinaisons de traitement possibles.

À terme les avancées de la recherche fondamentale vont permettre de mieux comprendre les mutations auxquelles peut être soumise une cellule, (on dénombre plus de deux cents mutations possibles), de tenter de comprendre les causes qui sont à l'origine du myélome.

En conclusion, il s'avère que toutes ces avancées combinées devront permettre de mieux cibler les traitements de chaque malade, de permettre de rééquilibrer leurs chances y compris ceux avec un facteur pronostic mauvais, de faire qu'à court terme un pourcentage significatif de malades seront considérés comme guéris, c'est-à-dire qu'ils auront retrouvé une espérance de vie comparable à celle de la population générale.