



PLAIDOYER
**Vaincre
le myélome
multiple :
un horizon,
une ambition.**

La guérison du myélome multiple une ambition partagée



Depuis de nombreuses années, les industriels du médicament travaillent avec la communauté scientifique et les associations de patients à la recherche de solutions innovantes visant à ralentir la progression du myélome multiple, maladie grave, invalidante et mortelle qui soulève des défis médicaux considérables.



En France, le myélome multiple, cancer de la moelle osseuse, est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes avec environ 5 000 nouveaux cas estimés en 2012 et une incidence en progression.



Les recherches médicales portant sur les greffes de cellules souches et les traitements médicamenteux ont d'ores et déjà permis des progrès substantiels dans le contrôle de la maladie.



Néanmoins, l'état général des patients continue à se dégrader à la suite des rechutes successives. La maladie devient de plus en plus agressive. Le patient doit faire face aux nombreuses complications liées au myélome multiple ainsi qu'aux effets indésirables des traitements. Les rechutes, de plus en plus rapprochées et de plus en plus difficiles à traiter, ont toujours été une réalité inévitable.

Pour y faire face, les industriels et experts scientifiques sont mobilisés pour transformer la prise en charge de la maladie, dès le diagnostic (première ligne de traitement) et lors des rechutes.

Si la survie des malades a été doublée sur les dix dernières années, l'enjeu est de maintenir cette dynamique d'amélioration de la survie en élargissant le nombre d'options thérapeutiques aux différents stades de la maladie.

Face à cet enjeu, la volonté commune de nos quatre laboratoires est de travailler ensemble pour améliorer la prise en charge du myélome multiple et de mettre nos traitements à la disposition des patients. Passer de l'espoir à la réalité suppose de collaborer différemment.

Répondre au défi de la guérison suppose cette mobilisation collective, en vue de mettre les innovations à la disposition des patients, d'associer les experts du myélome et les patients à l'évaluation des nouvelles thérapies et de consentir à une véritable reconnaissance de l'innovation thérapeutique et de ses bénéfices.

C'est notre conviction : la guérison du myélome multiple doit devenir une ambition partagée.

Franck Auvray, Président de Celgene France

Chris Juliam, Présidente de Takeda France

Jean Monin, Président Directeur Général d'Amgen

Emmanuelle Quilès, Présidente Janssen France

« Aujourd'hui, les perspectives dans la lutte contre le myélome sont très prometteuses. Mais il reste encore beaucoup à faire pour améliorer la prise en charge et le quotidien des patients »



Le niveau de prise en charge du myélome multiple a connu des progrès significatifs. Jusque dans les années soixante, les patients n'avaient que quelques semaines à vivre. Depuis, la durée et la qualité de vie se sont significativement améliorées, notamment grâce au développement de nouveaux traitements et aux extensions d'indications de traitements existants. Aujourd'hui, les perspectives sont très prometteuses, grâce à la mise à disposition présente

ou à venir de plusieurs nouveaux médicaments.

A terme, on peut espérer qu'un malade du myélome sur deux guérisse, à l'image de ce qui est observé pour d'autres cancers. Ces évolutions appellent à renforcer les réflexions sur l'avenir de la prise en charge de la maladie.

De fait, il reste encore beaucoup à faire pour améliorer le quotidien des patients ! Le myélome multiple est une maladie qui ne laisse jamais tranquille. L'impact de la maladie dans la vie quotidienne est important, avec de nombreuses répercussions sur le plan physique, personnel, social, financier et psychologique. La prise en charge des malades dans leur globalité, prenant en compte leur qualité de vie, apparaît ainsi de toute première importance.

La consolidation du parcours de soins, du diagnostic – très complexe dans le myélome - au traitement, est impérative. Cela passe par une meilleure sensibilisation des professionnels de santé à la conduite d'exams complémentaires en cas de doute sur l'origine des symptômes du patient, ainsi que par une coordination renforcée entre les différents acteurs de santé, notamment en matière de partage des informations.

Ensuite, il conviendrait de systématiser l'utilisation des outils d'évaluation de la qualité de vie des malades du myélome multiple, en les intégrant dans des référentiels de prise en charge. Cela faciliterait une meilleure prise en compte des effets secondaires associés à la prise en charge du patient, et constituerait un support permettant aux professionnels de santé d'apprécier plus finement leur état physiologique et psychologique.

Enfin, la question de l'accès à l'innovation est, particulièrement aujourd'hui, fondamentale. Alors que l'avènement de nouvelles solutions s'accélère, il est indispensable de s'inscrire dans une dynamique de confiance vis-à-vis de l'innovation thérapeutique. Dans cet esprit, le processus d'autorisations de mise à disposition des médicaments doit être réformé pour d'une part améliorer la transparence de la prise de décision des autorités de santé compétentes et, d'autre part, davantage associer les patients, qui sont les principaux acteurs concernés, et qui à ce titre devraient systématiquement être consultés en amont des décisions d'ATU et d'AMM.

Bernard DELCOUR,
Président de l'Association Française
sur le Myélome Multiple (AF3M)



Le myélome multiple

une maladie hétérogène et incurable

LE MYÉLOME : QU'EST-CE C'EST ?

Le myélome multiple est une hémopathie maligne des cellules de la lignée lymphocytaire B qui se caractérise par la prolifération tumorale et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins^{1,2}.

Les symptômes cliniques sont liés à l'infiltration et l'accumulation croissante dans la moelle osseuse d'un clone plasmocytaire qui sécrète une immunoglobuline anormale.

La présence de cette immunoglobuline monoclonale décelée dans le sang et/ou les urines sécrétée par les plasmocytes malins est un véritable marqueur tumoral.³

Les lésions et douleurs osseuses dominent le tableau clinique et sont dues aux cytokines, sécrétées par les plasmocytes anormaux, qui activent les ostéoclastes et inhibent les ostéoblastes, engendrant une perte osseuse, une déminéralisation et des fractures⁴.

On parle de myélome multiple car la moelle de différents os peut être touchée.

UNE MALADIE RARE MAIS DONT L'INCIDENCE PROGRESSE

- Environ 16 000 patients atteints en France avec un âge médian de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme⁵.
- Le myélome représente ainsi 2% de l'ensemble des cancers¹.
- 5 000 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués chaque année en moyenne¹, avec une augmentation estimée de 1 à 2% par an¹.

« En France, 16 000 patients en souffrent, 5 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année^{1,5}. »

UNE MALADIE HÉTÉROGÈNE

- A ce jour, les causes du myélome restent inconnues.
- Le myélome est généralement précédé de deux états asymptomatiques, le MGUS et le myélome « indolent⁶ ». Ces états sont diagnostiqués de manière fortuite, notamment dans le cadre d'examens sanguins.
- Les symptômes associés à la maladie, lorsqu'ils se manifestent, sont peu spécifiques (anémie, douleur, fractures) et peuvent, dans un premier temps, être attribués à d'autres troubles ou pathologies⁷.

UNE MALADIE INCURABLE, GRAVE ET INVALIDANTE

- Le myélome multiple se caractérise par des rechutes inévitables.
- Sa progression s'accompagne de symptômes cliniques nécessitant des traitements spécifiques lourds⁶. Ces symptômes cliniques sont les suivants : une anémie (pâleur, dyspnée, asthénie, tachycardie d'effort) pouvant nécessiter des transfusions sanguines ; des infections bactériennes récurrentes ou persistantes liées en partie au déficit immunitaire humoral (fièvre, altération de l'état général) et une altération de la fonction rénale, susceptible de conduire à une insuffisance rénale aiguë et de nécessiter le recours à l'hémodialyse. Enfin, fatigue et amaigrissement et sur le plan biologique, leucopénie et thrombopénie accompagnent souvent ce tableau clinique⁴.

1 - HAS - Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. INCa - Département des recommandations pour les professionnels de santé. ALD n°30 – Guide « Myélome multiple » Décembre 2010
2 - Boyd KD, Pawlyn C, Morgan GJ, et al. Understanding the molecular biology of myeloma and its therapeutic implications. Expert Rev Hematol. 2012 Dec;5(6):603-17.
3 - Société Française d'Hématologie. Information patient. Le myélome multiple. Mars 2009.
4 - Comprendre-le-myelome-multiple_AF3M 2015
5 - Site internet Arcagy.org, 2012 ; 2-MonnerEAU A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013. 88 p
6 - Myélome-patients.info : <http://www.myelome-patients.info/myelome/connaitre-myelome/stades-myelome/>
7 - Guide patient « Idées vraies – fausses sur le myélome multiple », AF3M

De fortes attentes des patients et des professionnels de santé pour améliorer la prise en charge du myélome multiple

UN CANCER AGRESSIF QUI NÉCESSITE UN ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DIVERSIFIÉ

Chaque phase de la maladie requiert des thérapeutiques adaptées, de la première ligne aux différentes rechutes.

- En première ligne, l'enjeu du traitement est de freiner l'évolution de la maladie pour maintenir le plus longtemps possible les patients dans le meilleur état général et leur donner le maximum de chances d'accéder à des traitements ultérieurs quel que soit leur état clinique. Avec les traitements actuels, la moitié des patients nouvellement diagnostiqués ne pouvant recevoir une greffe de moelle osseuse sont confrontés à une progression de leur maladie dans les deux ans⁸.
- A chaque rechute, il devient de plus en plus difficile de contrôler la maladie caractérisée par des clones résistants. De ce fait, il est important de les retarder autant que possible grâce à de nouvelles stratégies thérapeutiques.
- Par ailleurs, la durée de la rémission diminue après chaque nouvelle ligne de traitement⁹. La durée de la rémission sera plus ou moins longue selon les patients, le stade de la maladie et des traitements administrés.

L'OFFRE DE SOINS DISPONIBLE NE PARVIENT PAS À EMPÊCHER LES SITUATIONS D'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE

Le pronostic du myélome est péjoratif et nécessite l'apport d'avancées scientifiques pour améliorer la survie des patients.

- Pour les patients éligibles à l'autogreffe, le traitement standard associe des traitements médicamenteux et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, compte tenu de sa toxicité, cette thérapie reste restreinte aux patients « en bon état général » dont l'âge est généralement inférieur à 65 ans¹⁰.
- Pour les patients non éligibles à l'autogreffe, la prise en charge repose sur des traitements médicamenteux⁴ : les immunomodulateurs (dits Imids), les inhibiteurs de protéasome (dits IPs), les alkylants, les corticoïdes. Ces traitements sont administrés à l'hôpital ou à domicile avec un suivi adapté.
- Les progrès réalisés grâce aux médicaments disponibles, et notamment au développement des Imids et IPs, ont permis de doubler la survie des patients au cours des 10 dernières

« Chez les patients en impasse thérapeutique, la durée médiane de survie n'excède pas 8 mois¹¹. »

années¹⁰. L'enjeu majeur dans la prise en charge du myélome multiple est de proposer à chaque patient la séquence thérapeutique optimale afin d'allonger sa vie dans les meilleures conditions possibles et d'écartier les situations d'impasse thérapeutique.

- En effet, les récurrences sont de plus en plus difficiles à traiter et par conséquent, chaque nouvelle ligne de traitement nécessite d'alterner les classes thérapeutiques existantes. Pour les patients vivant avec une maladie à un stade avancé, les rechutes surviennent cependant de plus en plus tôt après l'arrêt de la thérapie, synonyme du développement d'une résistance aux traitements. En l'absence d'une offre thérapeutique étoffée, cela conduit à l'épuisement rapide des alternatives (au bout de la 3^e ou 4^e ligne de traitement). Cette situation est qualifiée d'impasse thérapeutique.
- L'impasse thérapeutique est une situation particulièrement critique. En l'absence de traitements adéquats, ces patients en dernière ligne de traitement sont confrontés à une progression fulgurante de la maladie. Ainsi, leur durée médiane de survie n'excède pas 8 mois¹¹. Pour les patients réfractaires à au moins trois molécules appartenant aux nouvelles classes thérapeutiques, la survie médiane chute drastiquement à seulement 5 mois¹¹.

8 - Moreau et al. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e504-11. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e504.

9 - Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

10 - Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.

11 - Usmani et al 2016. The Oncologist

12 - Comprendre le myélome multiple », INCa et AF3M, octobre 2015

Les récentes avancées thérapeutiques ouvrent la voie à un **changement de paradigme** dans la prise en charge du myélome

« Une dynamique d'innovation thérapeutique qui s'accélère. »

UNE ACCÉLÉRATION SANS PRÉCÉDENT DANS L'HISTOIRE DU MYÉLOME

Au cours des dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge du myélome multiple, grâce à l'utilisation de schémas thérapeutiques incluant des IMiDs ou des IPIs, de schémas thérapeutiques permettant de minimiser la survenue de toxicités, d'une meilleure stratification pronostique des patients et d'une amélioration des soins de support.

Grâce à ces progrès, le pronostic de la maladie s'est considérablement amélioré^{13, 14, 15, 16} tant sur le plan du taux de réponse thérapeutique complète que sur la durée des réponses et la survie sans progression.

A ce jour, de nouvelles indications et de nouvelles molécules contribueront en première ligne et en rechute, à améliorer significativement la prise en charge du myélome dans une perspective de guérison avec des modes d'action différents :

- Immunomodulation,
- Inhibition de l'histone désacétylase,
- Inhibition du protéasome,
- Immunothérapie (anticorps monoclonaux).

Ces nouvelles molécules, en attente de mise à disposition sur le marché européen, devraient bénéficier aux patients dans un avenir proche.

CES INNOVATIONS SUSCITENT UN ESPOIR QUANT AUX PERSPECTIVES DE GUÉRISON DES PATIENTS

- L'intégration de ces nouvelles indications et nouveaux médicaments dans l'arsenal thérapeutique permettra de diversifier l'offre thérapeutique pour les patients atteints de myélome multiple.
- De nouveaux standards de prise en charge et de traitement sont ainsi attendus pour compléter les récentes innovations et proposer des traitements davantage adaptés aux profils cliniques et aux enjeux de qualité de vie des patients.
- L'efficacité des médicaments suscite de très grands espoirs de la part de la communauté médicale et des patients. A long terme, la durée de vie pourrait être considérablement allongée voire être comparable à celle de la population générale.
- L'arrivée de ces innovations et leurs possibilités de combinaisons sont sources pour les patients de nouveaux espoirs. À terme, le mot guérison pourrait -dans certains cas- faire partie du champ des possibles.

13 - Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3076-84 ;
14 - Rajkumar SV. Myeloma today: disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91(1):90-100 ;
15 - Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia* 2014;28(6):1346-8 ;
16 - Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma ; *Leukemia* 2015;29(7):1616-8

Faire de la guérison du myélome multiple une ambition partagée

A lors que se profile une révolution thérapeutique sans précédent, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients réfléchissent collectivement à l'amélioration de la prise en charge du myélome multiple pour prolonger la survie et tendre vers la guérison.

Cette démarche s'inscrit pleinement dans les priorités des pouvoirs publics, notamment dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019 qui fait de l'amélioration de la prise en charge des patients âgés un de ses objectifs prioritaires.

Les politiques publiques, comme la mise à disposition des prochaines innovations thérapeutiques, contribueront à lutter efficacement contre cette maladie. Plusieurs pistes de réflexion nous mobilisent aujourd'hui :

Axe 1 : Améliorer le suivi des patients

- Systématiser l'utilisation des outils d'évaluation de la qualité de vie des malades.
- Améliorer la prise en compte des effets secondaires associés à la prise en charge du patient.
- Renforcer le partage d'informations entre les professionnels impliqués dans les soins d'un patient malade du myélome multiple.

Axe 2 : Développer des approches scientifiques en fonction des profils patients

- Soutenir la recherche permettant de mieux identifier les profils génomiques, cytogénétiques, moléculaires...
- Développer la connaissance sur le génome du myélome multiple pour ouvrir la voie au développement de thérapies personnalisées et ciblées qui amélioreront le pronostic des patients.
- Comprendre les divers sous-groupes dans le myélome multiple présentant des pathogénèses différentes et des comportements cliniques distincts pour développer de nouveaux traitements, en particulier pour proposer une approche ciblée.

Axe 3 : Reconnaître la valeur des innovations thérapeutiques et en favoriser l'accès aux patients

- Accélérer la mise à disposition des innovations pour les patients.
- Faire reconnaître l'innovation thérapeutique et ses bénéfices.



FR-NP-CARF-0317-046338



CEL/17058



PHFR/JAN/0317/00017246



I-001/17