

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 11 Juil 2023

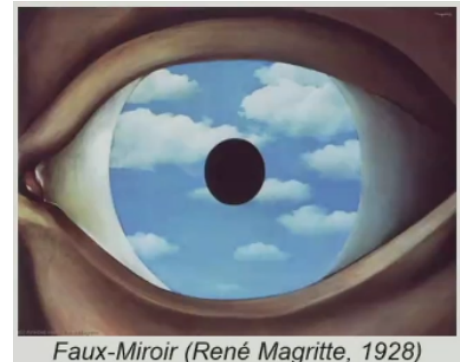
L'oncologie : l'autre côté du miroir

Dr Timothée Olivier, oncologie

Le "cancer moonshot" a été ré-initié par Joe Biden dans le but de mettre fin au cancer.

Il y a quelques années, le MD Anderson Cancer Center est devenu le MD Anderson ~~Cancer~~ Center.

Il est donc juste de se demander si la fin du cancer est proche.



Ce n'est pas un sujet nouveau puisque, déjà en 1971, Richard Nixon signait l'acte national contre le cancer. Dernièrement, les journaux publient des articles sur la fin de la chimiothérapie au profit des nouveaux traitements.

L'oncologie en 2023: contextualiser le progrès

En 2009, 9 médicaments sont approuvés par la FDA contre le cancer. Ce nombre ne cesse d'augmenter, pour atteindre presque 60 traitements approuvés en 2020. ([article](#))

Entre 2009 et 2020, les inhibiteurs ("IB") et les anticorps monoclonaux ("MAB") prennent la majorité des approbations, avec respectivement 43% et 35%, contre 7% pour la chimiothérapie.

Il y a peu, le cancer du poumon était considéré comme une entité unique. Depuis, il est défini histologiquement, puis biologiquement par différents marqueurs pouvant être ciblés.

Bien que l'évolution soit grande, un [groupe de chercheurs](#) montre en 2018 que seuls 8% des patients sont éligibles aux traitements ciblés (genome-driven), et que seuls 5% sont répondeurs.

Un autre point important soulevé, est que la réponse est limitée dans le temps, avec une médiane de réponse soutenue à 30 mois. Apparaissent alors des résistances, cantonnant ces traitements à des soins prolongeant la survie, mais ne guérissant pas définitivement.

Le même groupe publie une autre [étude](#) en 2021, montrant 14% de patients éligibles et 7% de répondeurs...la courbe nombre de traitements/patients éligible n'est pas exponentielle.

L'immunothérapie (checkpoint inhibiteurs) est une des plus grandes révolutions dans le traitement en oncologie, permettant des rémissions de très longue durée, voire des guérisons.

Un exemple est donné avec un plateau de survie au mélanome métastatique se stabilisant à 15% des patients vers 48 mois et se prolongeant à 120 mois.

[Une étude](#) par les mêmes auteurs observe une éligibilité qui augmente rapidement à 44% pour un taux de réponse qui augmente lentement à 12%.

L'immunothérapie ne reste utile que pour une minorité de patients...

Est-ce la fin de la chimiothérapie?

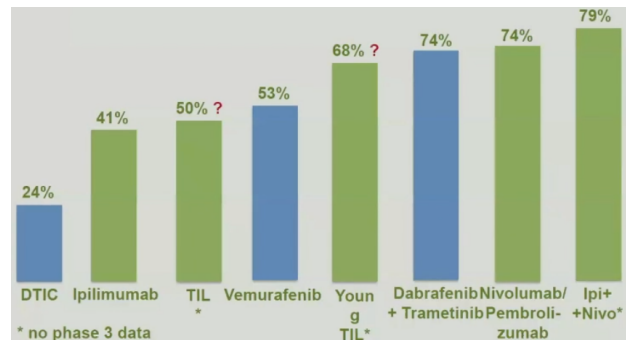
Le CHOP est une polychimiothérapie qui fait sa première apparition en 1976. Il est encore utilisé aujourd'hui, avec du rituximab en plus (R-CHOP), mais avec les mêmes dosages.

La chimiothérapie va probablement rester une arme importante de l'oncologue. [Ici](#), 80% des patients ayant une maladie avancée sont éligibles, avec 30% de répondeurs.

Le mélanome est un excellent exemple des progrès récents. Ci-contre, le pourcentage de patients avec un mélanome métastatique encore en vie après 1 an:

DTIC = chimiothérapie

L'étude CHECKMATE069 montre une survie de 50% des patients avec un mélanome très avancé à 6 ans de suivi. (sous Ipi+Nivo)



Parmi les cancers métastatiques, le mélanome ne correspond qu'à 1% des patients.

Et parmi les nouveau traitement approuvés entre par la FDA entre 2000 et 2020, le gain médian de survie est de 2.5 mois.

Le Fossé entre essais cliniques et vraie vie

Une étude au Canada observe l'éligibilité de la population générale (n=100'000) et trouve que 38% ne sont pas éligibles (âge, maladie cardiaque, rénale, diabète incontrôlé...)

Cette problématique se présente bien avec l'exemple du carcinome hépato-cellulaire. Celui-ci est fréquemment accompagné de co-morbidités, avec un état général qui peut être altéré.

L'essai SHARP teste le sorafenib contre un placebo et trouve que la médiane de survie passe de 8 à 11 mois.

Cependant, [une étude](#) faite aux USA chez les vétérans, montre une médiane de survie, dans les deux bras, qui est de 4 mois... La médiane dans la vraie vie correspond à la moitié de la médiane du placebo dans l'étude SHARP.

Cette problématique n'est peut-être pas aussi marquée dans d'autres formes de cancer, mais cet exemple est marquant et fait ressortir le problème

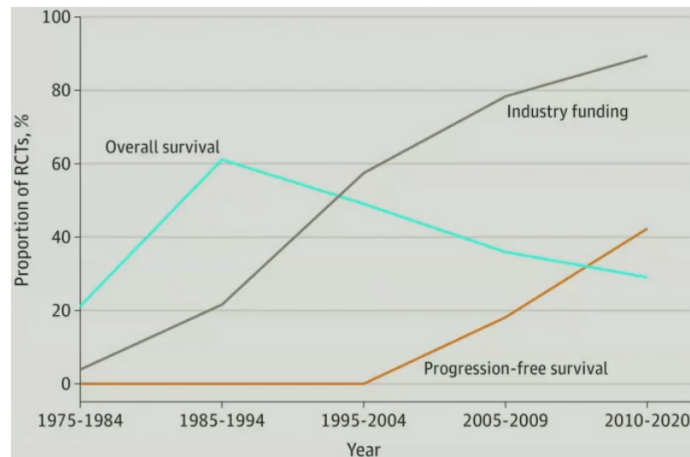
Biais systémiques au sein d'essais cliniques

Ci-dessous, 40 ans d'essais d'enregistrement de médicaments à la FDA. A noter le financement presque total par l'industrie à ce jour.

Si la survie globale était au centre des critères de jugement en 1985-1994, elle perd de l'intérêt au profit de la survie sans progression, qui possède ses propres biais...

Qualité du bras contrôle

Si le bras contrôle part avec "un malus", en retard par rapport au bras intervention, ça donne bien sur le papier... Par exemple, utiliser un médicament qui n'est plus utilisé comme dans le standard de soin, modifier les doses sans l'équilibrer entre les bras.



17% des études approuvées par la FDA entre 2013 et 2018 montrent un bras contrôle sous-optimal. ([source](#))

Traitement post-progression

En oncologie, il y a des lignes de traitement. Lorsqu'un traitement connu comme efficace en ligne 2, 3 ou 4 est testé de façon expérimentale en 1ère ligne, il est important que les patients du bras contrôle aient accès au traitement qui suit si leur maladie progresse.

Si cet accès est limité, comme dans les pays où peu ont accès au standard de soins, ce qui est fréquent dans les études globales, les patients sont pénalisés.

Une [étude](#) conduite par l'orateur montre que seulement 12% des approbations récentes de la FDA montrent des données disponibles avec un traitement après progression optimal.

38% montrent un traitement post-progression sous-optimal et 50% des études ne présentent pas les données.

Conclusions

- La chimiothérapie garde une place importante
- Checkpoint inhibiteurs: une vraie révolution, pour une minorité des patients
- L'oncologie de précision prend des gains progressifs, pour une minorité encore
- Le gain de la vraie vie est moindre comparé aux essais cliniques.
- Biais systémique dans la recherche en oncologie et importance du financement de l'industrie.

Que faire? Il faut se réjouir des avancées, et avoir de l'enthousiasme pour aller de l'avant. L'information est au cœur de ce que l'on peut faire.

Diffuser une information de qualité

Communication transparente: Augmente la confiance du public, améliore la décision partagée, importance des réseaux sociaux, des médias et des associations et permet l'implication des personnes avec un cancer.

Initiatives professionnelles: campagnes "choosing wisely", outils d'aide à la décision..

Enseignement: Importance de l'approche basée sur les preuves et de l'analyse critique des articles scientifiques, ce qui est à présent incontournable.

Avoir un impact sur la régulation

C'est probablement le défi le plus important. Une régulation plus exigeante permettrait d'inciter à une meilleure recherche évitant ces biais systémiques, au bénéfice des patients.

Cela peut se faire à travers la prise de conscience de ces problématiques, de la recherche sur le sujet et une intégration dans la régulation de critères correspondants.

Conclusions (finales)

- L'oncologie moderne a vu des progrès immenses.
- Il reste un fossé entre ces gains et l'expérience de la majorité des patients avec maladie avancée. Ce qui est clairement perçu par les patients.
- L'expertise académique est cruciale pour contextualiser et permettre une information la plus claire et la plus transparente au public.
- De multiples initiatives existent, avec les patients au centre, pour défendre des soins de qualité et éclairés.

Twitter: @Timothee_MD

Questions-réponses

Il y a-t-il des avancées sur les vaccins anti-cancer?

Cela enveloppe beaucoup de choses. Il y a ceux qui préviennent, comme l'anti-HPV qui prévient le cancer du col, et les thérapeutiques. Un vaccin adjuvant pour le mélanome est en phase III... Cela pourrait représenter une piste, mais au niveau clinique ce n'est pas encore un outil.

Différences entre FDA et EMA/Swissmedic dans l'approbation des médicaments?

En effet, les autorisations ne sont pas toujours alignées dernièrement... Ce qui pourrait être embêtant, c'est l'alignement des études sur les exigences des USA plutôt que les européennes.

Il y a beaucoup de différences entre les pays dans les études multicentriques... vaudrait-il mieux de faire des études plus monocentriques?

C'est une question très complexe. L'accès au soins oncologiques est limité dans de nombreux pays, même pour des traitements déjà approuvés.... Les personnes incluses ont-elles accès au traitement et vont-elles continuer à y avoir accès après la fin de l'étude?

Un fléau qui a un impact immense sur l'oncologie, comme en cardiologie, c'est le tabac dont la consommation en Suisse (25%) n'a pas bougé depuis 20 ans. Je ne pense pas que l'on puisse éradiquer le cancer sans éradiquer le tabagisme. Une collaboration de prévention est-elle possible, notamment à l'hôpital?

Oui, le tabac a un rôle dans tous les cancers et pas seulement dans le cancer du poumon. C'est clairement un objectif commun qui pourra unir les deux services.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch