

[diapo 1] Mot de bienvenue et présentations

MODÉRATEUR :

Bonjour et bienvenue au programme d'information par téléphone et en ligne sur le myélome multiple et le système immunitaire. Au nom de la Société de leucémie et lymphome, je vous souhaite à tous la bienvenue. Un grand merci au Dr Rafael Fonseca qui nous consacre son temps et partage son expertise avec nous aujourd'hui.

Nous désirons également remercier Bristol-Myers Squibb, Celgene et Novartis oncologie pour le soutien qu'elles apportent à ce programme.

[diapo 2] Le myélome multiple et le système immunitaire

MODÉRATEUR :

J'ai maintenant le plaisir de présenter le Dr Rafael Fonseca, professeur en cancer de la chaire de la famille Getz et professeur de médecine et président de la Faculté de médecine à la Clinique Mayo à Scottsdale, Arizona. Le Dr Fonseca est également directeur adjoint au Centre de médecine personnalisée à la Clinique Mayo.

Dr Fonseca, j'ai maintenant le privilège de vous céder la parole.

[diapo 3] Communication

DR RAFAEL FONSECA :

Merci beaucoup et bienvenue à tous. Je parlerai du myélome. Nous avons décidé de mettre l'accent sur le système immunitaire à cause de la relation du myélome avec les cellules immunitaires et notre système immunitaire et, ce qui est peut-être plus important, à cause de ce que nous apprenons sur le système immunitaire et la manière dont nous utiliserons tout un arsenal immunothérapeutique pour le traitement de la maladie.

[diapo 4] Myélome multiple

Le myélome multiple est un trouble relativement commun du système hématopoïétique. Il vient juste derrière le lymphome non hodgkinien. Aux États-Unis seulement, ces dernières années ont montré que 24 000 cas nouveaux seront diagnostiqués. Une de ses caractéristiques est que, parallèlement au cancer de la prostate, c'est un des cancers qui présente la plus grande différence dans l'incidence entre les Afro-Américains et les Blancs; en effet, le myélome multiple est deux fois plus fréquent chez les Afro-Américains.

On a étudié des échantillons de sang d'une banque de sang au Ghana où on sait aujourd'hui que la prévalence de la pathologie pré-maligne – et, on en parlera un peu plus tard, de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) – est également deux fois plus fréquente là-bas qu'elle ne le serait chez les Blancs. On pense qu'une des raisons pour cette différence pourrait être génétique et que peut-être un des facteurs clés serait la capacité à avoir des réponses immunitaires à des intensités différentes, bien que cela n'ait pas été complètement élucidé. Là encore, c'est un champ de recherche parmi d'autres pour voir si nous pouvons mieux comprendre les raisons de différences.

[diapo 5] Les plasmocytes et l'immunité

Je sais que notre auditoire est importante, et que certains d'entre vous pourraient mieux comprendre le système immunitaire que d'autres. Pour mettre les choses en contexte, vous savez que l'intérieur des os, dans l'espace que nous appelons moelle osseuse, est l'endroit où se trouve la majorité des cellules qui circulent dans le sang, y compris bien évidemment les globules rouges, les plaquettes, mais aussi les globules blancs. C'est dans cette population que nous appelons globules blancs ou leucocytes que se trouve la majorité des cellules liées à l'immunité.

Même si nous ne parlons que des globules blancs, nous parlons d'un très grand groupe de cellules, et il se trouve que le myélome est une transformation cancéreuse de l'un de ces sous-types de cellules que l'on appelle plasmocytes.

Ce sont les cellules à droite de l'écran. Les plasmocytes appartiennent à la sous-classe de globules blancs que nous appelons lymphocytes B. C'est vraiment la forme la plus mature de lymphocytes B. Ce sont des cellules qui ont été sensibilisées tout au long de leur développement à produire ces protéines que nous appelons anticorps. Ici, vous voyez un ensemble de plasmocytes qui poussent les anticorps dans la circulation sanguine. Le dessin essaie de montrer que ces anticorps, qui ressemblent à de petits Y, se fixent en quelque sorte à une entité qui ne fait pas partie du corps : un pathogène, c'est-à-dire un virus ou une bactérie. Après, le reste de notre système reconnaît cette situation et passe à l'attaque. Ce sont des moyens – un moyen intelligent et élégant – grâce auxquels le corps peut marquer des éléments étrangers pour indiquer au reste du système immunitaire de les attaquer et de s'en débarrasser.

Normalement, c'est un processus très très bien coordonné. De temps en temps, une erreur dans le processus, la plupart du temps due à un petit changement génétique dans le contenu de ces cellules, mène à leur expansion et à leur croissance incontrôlée; c'est ce qui donne naissance au myélome et à ses pathologies connexes.

Et tous ceux d'entre vous qui connaissent cette maladie reconnaîtront immédiatement que c'est grâce à la production de protéines que nous pouvons l'utiliser comme marqueur pour évaluer la réponse de la maladie au traitement, pour faire un diagnostic, etc.

[diapo 6] Anticorps

Si je prenais un microscope très puissant et grossissais beaucoup l'image, un de ces petits Y, un de ces anticorps, ressemblerait à ça. Vous verriez une molécule formée de quatre composants. Il y en a deux que nous appelons chaînes lourdes et qui sont représentées ici en bleu. La partie en bleu clair est la partie qui devient très sélective et qui se fixe aux virus et bactéries. Et la partie en bleu plus foncé ordonne au système immunitaire d'attaquer les éléments fixés. Généralement nous en avons deux.

Ensuite nous avons aussi deux chaînes légères. Ici, elles sont illustrées en rouge et en rose. À titre de renseignement, les chaînes bleues peuvent appartenir à un des cinq types. Le plus fréquemment, elles sont alpha, gamma ou mu, ce qui ferait de cette protéine de l'IgA, de l'IgG ou de l'IgM. C'est pourquoi, lorsque nous parlons d'immunoglobulines, nous catégorisons le type de chaîne lourde.

Elles circulent la plupart du temps en équipe de quatre. Ensuite, il y a deux chaînes légères, et là encore, vous savez qu'elles sont kappa ou lambda.

Chacune des cellules qui s'engagent à faire partie de notre réponse immunitaire doit choisir une chaîne lourde et une chaîne légère, et pour le reste de leur vie, elles ne font que ça. Par exemple, un plasmocyte qui répond à une bactérie donnée produira une IgA lambda et restera ainsi toute sa vie.

Quand une de ces cellules devient anormale et commence à se multiplier à l'excès, elle produira de fortes concentrations d'IgA et lambda dans le sang du patient, et c'est ce que nous utilisons pour la surveillance. Nous en parlerons en détail un peu plus tard.

[diapo 7] Importance des événements liés à la progression

Lorsque nous parlons du myélome et des maladies connexes, nous devons distinguer les patients aux stades précoces ou bénins de la maladie des patients pour lesquels un traitement est nécessaire.

Notre communauté a créé l'acronyme CRAB qui note les quatre domaines clés afin de nous aider à décider si une personne a besoin d'un traitement.

J'utilise souvent le truc mnémotechnique qui dit que les crabes ont des composants dangereux. Il s'agit des pinces. Il y a aussi des éléments qui ne sont pas très dangereux, ce pourrait être les pattes. Pour moi, les éléments pas si dangereux sont liés à un nombre de globules rouges faible, et c'est ce que le A représente pour anémie ou le C pour un taux de calcium élevé. Ils sont tous deux problématiques, mais nous pouvons généralement les traiter avec des interventions médicales. Ils sont généralement réversibles, donc de courte durée.

Les pinces du crabe sont ce que je montre au bas de cette diapositive. Le R est pour rénal, et ce sont des problèmes liés à une néphropathie, nous en parlerons un peu plus tard. Le B est pour os, « bone » en anglais. Et bien que nous ayons des traitements qui pourraient aider à soigner et parfois même à supprimer certains de ces problèmes, de sérieuses complications peuvent durer très longtemps. Et, bien entendu, elles auront des conséquences graves sur la qualité de vie d'une personne.

Il est très important de distinguer quels patients risquent le R pour les problèmes rénaux. Cette photo montre une femme branchée à un appareil d'hémodialyse, qui dans ce cas remplace la fonction rénale, et malheureusement peut être nécessaire tout au long de sa vie.

[diapo 8] Métabolisme rénal des CLL

Je vous ai montré les immunoglobulines, cet Y, et je vous ai dit que nous avons deux de ces chaînes légères. Il s'avère que ces deux chaînes légères sont très petites, plus petites que les chaînes lourdes; mais en réalité, elles sont capables de se faufiler dans l'urine. C'est ce que j'ai essayé d'illustrer dans ce dessin. C'est un dessin médical qui illustre la structure microscopique du rein. Ce sont de tout petits filtres. On voit les vaisseaux sanguins en haut à gauche. L'eau et d'autres sels passent par là, descendent, puis passent par ce tubule pour enfin devenir de l'urine.

Mais si on a beaucoup de ces chaînes légères libres, elles peuvent bloquer les structures rénales. Il y a un petit encadré au centre de cette diapo qui dit « cylindres urinaires ». Cela signifie que chez les patients atteints d'un myélome il y a une très forte concentration de ces chaînes légères qui peuvent boucher les reins. C'est un des marqueurs que nous utilisons maintenant pour essayer de déterminer qui est à risque de problèmes rénaux. Là encore, certains des principes de base de l'immunité et des types de protéines nous permettent de déterminer qui court le plus grand risque, qui pourrait avoir besoin d'interventions supplémentaires et qui doit être surveillé de plus près.

[diapo 9] Lésions lytiques osseuses

L'autre élément dont j'ai parlé, ce sont les lésions osseuses. Cette diapo montre le crâne d'une personne atteinte de myélome. Les zones sombres que vous voyez ici, ces cercles sombres, sont caractéristiques de lésions provoquées par le myélome multiple.

Ces lésions dans le crâne sont bien entendu inquiétantes, car comme je l'ai déjà dit, c'est un problème potentiel. Mais en réalité, elles n'ont généralement pas de conséquences graves. Nous savons qu'elles sont là, et nous les utilisons pour poser un diagnostic. Ce sont les lésions liées soit aux os longs, les os portants, soit à la destruction des vertèbres de la colonne vertébrale qui créeront les plus gros problèmes.

[diapo 10] Sensibilité des méthodes de détection des CLL

Maintenant, je vous demande à tous de parler à votre médecin, si vous ne l'avez pas déjà fait, d'un des tests essentiels à faire : celui des chaînes légères libres. Et cela est illustré ici avec les trois lettres CLL. C'est l'acronyme de chaîne légère libre. Il est très important qu'il contienne le mot « libre », parce que c'est un test de détection très particulier.

Je vous montre ici qu'il est beaucoup plus sensible que tous les autres tests que nous utilisons normalement pour surveiller le myélome. Tous ceux en rouge sont des analyses de sang. En jaune, c'est l'analyse d'urine, la collecte d'urine. Et en bleu, c'est le test de détection des chaînes légères libres dans l'urine. C'est évidemment important à cause des problèmes auxquels j'ai fait allusion en parlant des reins. Mais c'est aussi parce que ce test nous permet d'aller en profondeur et de mesurer la concentration de ces protéines.

Et de plus en plus de gens le font. Ça reste une petite révolution. Je vous suggère fortement d'en parler à vos médecins, parce que ce pourrait être un marqueur très important dans certaines situations.

[diapo 11] Évolution de la maladie

Pour revenir à notre classification du myélome, au centre dans cette diapo, je montre en rose ce que nous appelons un myélome actif ou simplement un myélome multiple. Sur la gauche, on voit les deux étapes antérieures, la GMSI ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée, puis ce que nous appelons le myélome multiple indolent.

Ce sont les deux maladies que je voulais aborder durant cette conférence, parce qu'en général les patients n'ont aucun symptôme et ne devraient avoir aucune conséquence. On croit que le système immunitaire de certains des patients dont la maladie indolente est plus avancée pourrait être atteint, mais en fin de compte, une personne atteinte de GMSI ou de myélome indolent devrait autant que possible continuer à vivre normalement après une bonne discussion avec son médecin. Il ne devrait pas souffrir de limitations.

De temps en temps, je vois des patients à qui on a dit par exemple de ne pas voyager ou d'éviter certaines activités. Moi, je dis qu'en 2015, une personne atteinte de myélome indolent peut réellement mener sa vie comme tout le monde.

[diapo 12] Importance des événements liés à la progression

Je vous ai déjà montré le CRAB. Il y a cinq ans environ, les médecins spécialistes du myélome étaient fiers de dire qu'ils ne voulaient pas traiter trop tôt et intervenir avant d'y être obligés. C'était

bien entendu une bonne chose d'éviter le traitement pendant un certain temps, mais on se demandait alors si on devait traiter certains patients avant que les pinces du crabe ne créent des lésions.

Un groupe de médecins de plusieurs pays s'est réuni et vient de produire son rapport. Le Dr Vincent Rajkumar a récemment publié dans la revue *Lancet Oncology* un article dans lequel le groupe a examiné d'autres marqueurs pouvant indiquer que la version agressive de la maladie approche. Ils se sont réunis et ont déclaré arbitrairement qu'ils chercheraient des marqueurs qui pourraient nous indiquer un risque d'évolution de 80 % dans les deux prochaines années.

[diapo 13] Importance des événements liés à la progression

Après y avoir travaillé, ils sont arrivés à faire ces trois recommandations. C'est vraiment très important. La première porte sur ce qu'en médecine nous appelons l'excès de plasmocytose. Cela signifie que dans la moelle osseuse il y a une proportion très élevée de ces plasmocytes anormaux, généralement 60 % ou plus. J'ai déjà parlé des chaînes légères. Si le nombre de chaînes légères est très, très élevé avec un rapport anormal supérieur à la normale de 100, alors il convient d'envisager un traitement. Si une personne passe une IRM – et je ne dis pas que tout le monde devrait en avoir une dès le début – et qu'il y a plus d'une lésion focale, l'équipe médicale s'inquiète et pense à la possibilité d'évolution dans un avenir proche. Ce sont des choses à prendre en considération.

[diapo 14] Prévalence de la GMSI

Ces troubles du système immunitaire et le myélome qui est évidemment une version cancéreuse des plasmocytes sont assez communs. C'est le Dr Robert Kyle qui a effectué ces études classiques. Il a analysé les données de grandes populations de patients et a montré qu'environ 3 % des patients de 50 ans ou plus ont une protéine anormale. Dans le groupe de plus de 85 ans, jusqu'à 7,5 % des patients l'ont aussi. C'est donc un nombre assez élevé.

Et c'est important, parce que la seule présence de la protéine n'est pas une indication que la personne a le cancer ou qu'elle nécessite un traitement. La consultation peut-être la plus importante consiste à faire une distinction entre les patients qui en sont au tout début de la maladie et ceux qui sont à un stade plus avancé et qui requièrent un traitement.

[diapo 15] Principes généraux

Médicalement parlant, je vous ai montré que les chaînes lourdes peuvent surtout être d'un de trois types. Quand on parle de myélome, et quand une personne a une protéine anormale, c'est généralement l'IgA ou l'IgG. L'IgM indique généralement des troubles différents; c'est pourquoi je la mets en première ligne. Il y a quelques rares exceptions, mais une personne qui a une IgM monoclonale n'évoluera pas vers le myélome multiple. Elle est plutôt liée à une maladie sœur que nous appelons maladie de Waldenström.

Il est très clair que chez les patients qui ont un faible taux de cette protéine, comme une concentration sérique du pic monoclonal ou de la protéine M de moins de 1,5, une chaîne légère normale ou une immunoglobuline de type G, le risque de progression est inférieur à 5 % sur 20 ans. Donc si vous entrez dans une de ces catégories, le risque d'évolution vers le myélome est en réalité assez faible. Et en dessous, j'ai indiqué les signes qui devraient alerter les médecins et les résidents des symptômes à vérifier.

[diapo 16] Myélome indolent

Entre la GMSI et le myélome multiple, nous avons le myélome indolent. On entend par indolent que le patient risque davantage de voir sa leucémie devenir active. C'est tellement vrai, que si une personne a une biopsie de la moelle osseuse et qu'on y trouve plus de 10 % de plasmocytes, nous les appelons indolents et les conséquences sont importantes. Près de 1 % des patients qui reçoivent un diagnostic de GMSI, comme c'est illustré ici, entrent chaque année dans la phase active de la maladie, le myélome. Le risque de progression est donc de 1 % par an. À 5 ans, comme on le voit sur l'axe des X, il est de 4 %; à 10 ans de 10 %; à 15 ans de 16 %, etc. C'est donc une progression assez fixe qui est plutôt faible.

En revanche, quand on regarde la courbe en haut, celle qui correspond au myélome multiple indolent, le patient a un risque de progression d'environ 10 % par an pendant les 5 années suivant le diagnostic. Cela signifie qu'après 5 ans, une personne atteinte d'un myélome indolent a un risque de progression d'environ 50 % et qu'avec le temps, le risque de progression a tendance à ressembler à celui de la GMSI.

Le seul moyen de distinguer les deux situations est de faire le test, et c'est la biopsie de moelle osseuse par aspiration. Heureusement, ce n'est pas un test qu'il faut faire souvent, mais si on veut vraiment savoir si une personne a une leucémie indolente ou une GMSI, le test doit être fait.

[diapo 17] Lignes de traitement du myélome multiple

Je vais vous montrer quelques diapos concernant le traitement et en souligner certains des éléments. Voici les phases normales du traitement d'induction illustré ici dans la boîte orange à gauche. C'est, bien entendu, le premier traitement que le patient reçoit pour commencer à contrôler la maladie et nettoyer la moelle osseuse. Ici, la phase de consolidation durant laquelle nous faisons normalement une greffe de cellules souches. Je ne m'étendrai pas sur le sujet, mais en 2015, la communauté pense que la majorité des patients devraient recevoir une greffe de cellules souches. À la prochaine réunion de l'American Society of Hematology (ASH), qui se tiendra dans trois semaines, on présentera une étude très importante comparant la greffe de cellules souches aux nouveaux agents en monothérapie, c'est-à-dire sans la greffe de cellules souches, un traitement qui serait supérieur. Donc, nous pensons que la greffe de cellules souches est un aspect important du traitement pour la majorité des patients. Et puis, il y a les stratégies d'entretien. Et si la maladie récidive, bien entendu des stratégies de secours.

[Diapo 18] mSMART des personnes admissibles à une GCS

Notre groupe de la Clinique Mayo a décidé de fournir des recommandations de traitement collectives. Je ne vais pas m'étendre sur ce sujet, mais je veux seulement souligner deux choses.

La stratification mSMART a été publiée et est disponible en ligne en anglais à : mSMART.org. Elle représente notre approche commune de recommandations de traitement pour les patients atteints de myélome. Cette approche est constamment mise à jour. Je passe sur les détails simplement pour dire qu'au tout premier niveau que vous voyez ici dans les encadrés bleus, nous examinons les risques et nous classifions la maladie d'après ce critère. Après, nous faisons des recommandations de traitement adaptées à chaque cas. Je le répète, c'est une recherche que vous pouvez consulter. Elle a pour but de guider les professionnels de la santé relativement à certaines options de traitement. Et bien entendu, l'approche doit être adaptée aux patients et parfois à d'autres problèmes de santé qui pourraient nous diriger dans une direction plutôt que dans une autre. Je vous rappelle le site : mSMART.org.

[diapo 19] Résultats à long terme après une GCS dans la MM

Avant de parler de certains des nouveaux traitements, je commencerai par vous présenter des données sur les résultats de la greffe de cellules souches. Évidemment, ça reste une intervention importante, une intervention terrifiante. Donc, quand je rencontre les patients et qu'on me demande : « Quel est mon objectif pour la greffe de cellules souches? », je cite souvent l'étude du D^r Martinez d'Espagne. Elle a été publiée en 2011. Lui et son équipe ont examiné les résultats à très long terme des patients atteints de myélome ayant subi une greffe de cellules souches.

Ils ont divisé les patients entre ceux qui ont eu une réponse complète, ceux qui ont eu une réponse partielle, c'est-à-dire qu'ils ont encore une protéine détectable, et ceux qui n'ont pas du tout répondu au traitement par la greffe.

[diapo 20] RC vs RpC/TBRP/RP vs moins

Et voici les résultats. La courbe bleue correspond aux patients qui ont atteint une réponse complète, la courbe rouge à ceux qui ont eu une réponse incomplète et la courbe marron à ceux dont la maladie soit est stable, soit a progressé.

L'axe des X ici correspond à un suivi de 20 ans en bas; à gauche, vous avez la survie sans progression. Cela signifie que chaque fois qu'un patient a besoin d'une nouvelle ligne de traitement, la courbe baisse un peu. En suivant la courbe bleue, vous voyez qu'elle s'aplatit vers 10 ou 15 ans. Cela nous montre que même avec un suivi de 20 ans, environ un tiers des patients qui ont atteint une réponse complète n'auront pas besoin d'un autre traitement. Dans cette étude, la courbe bleue correspond à un tiers des patients; donc, un tiers du tiers, ça signifie que près de 10 % des patients auront besoin d'une greffe comme dernier traitement de leur maladie.

Les deux autres courbes, la rouge ou la marron, correspondent à un groupe de patients qui à un moment donné ont eu besoin d'un traitement différent ou supplémentaire. Par contre, ici à gauche, on voit qu'il y a des patients pour qui la greffe peut être un traitement définitif.

Avec certaines des approches modernes, nous pensons que nous pouvons mettre une plus grande proportion de patients dans la courbe bleue, et si ce principe reste vrai, nous espérons qu'un nombre croissant de patients seront en rémission à très long terme.

[diapo 21] Dexaméthasone

Voici la dexaméthasone. La dexaméthasone est un médicament vraiment très difficile à gérer dans le cas de la thérapie du myélome. La dexaméthasone est un stéroïde. Vous savez que c'est un médicament que nous utilisons souvent en polythérapie. En réalité, la dexaméthasone augmente la réponse à un grand nombre de traitements, nous savons qu'elle est efficace. Les gens demandent souvent quel est le rôle de la dexaméthasone, est-ce que c'est quelque chose comme un stéroïde comme la prednisone? Oui, c'est de la prednisone. Il s'avère que les cellules immunitaires, les plasmocytes, les lymphocytes B et toutes les cellules du corps, quand elles sont exposées aux stéroïdes, activent un programme interne qui leur signale de mourir. Et c'est pour ça que nous administrons la dexaméthasone en association. Maintenant, nous savons très bien que c'est un des éléments du traitement les plus difficiles à gérer. Les personnes les plus douces peuvent s'énerver, ce qui peut déplaire aux membres de la famille. Elle dérègle le sommeil et a beaucoup d'autres répercussions. Sachez qu'un grand nombre de personnes essaient de trouver un remplacement à la dexaméthasone, peut-être une modulation des doses. Une bonne gestion de ce médicament demeure un élément clé d'un traitement du myélome multiple.

[diapo 22] Immunomodulateurs

Nous avons un autre groupe de médicaments que beaucoup d'entre vous connaissent déjà, il s'agit des immunomodulateurs. Les immunomodulateurs sont d'anciens dérivés de la thalidomide. La thalidomide est illustrée ici à gauche. Voici la molécule. Ensuite nous avons la deuxième génération, qu'on appelle lénalidomide, et la troisième génération, le pomalidomide, à droite. Vous pouvez constater que les molécules se ressemblent beaucoup.

Pour ceux qui aiment la chimie, on peut voir au bas de la molécule que la thalidomide a de l'oxygène, le groupement hydroxyle. Puis le lénalidomide possède le NH^2 , le groupement amine. Et le pomalidomide combine les deux, le NH et le groupement oxy.

Bien qu'elles soient structurellement très similaires, elles sont très différentes sur le plan des effets secondaires et de la puissance. Aux États-Unis, nous n'utilisons presque plus la thalidomide, à moins de certaines circonstances, surtout parce que les patients qui la reçoivent à long terme développeront une neuropathie sensitive. La neuropathie leur causera surtout un engourdissement et des perturbations des sensations. Ce sont des réactions rares, presque nulles pour le lénalidomide et le pomalidomide. Ces molécules sont aussi plus puissantes, de sorte que, par exemple, les patients qui ont été traités au lénalidomide avec de bons résultats répondront parfois au pomalidomide si la maladie évolue.

[diapo 23] Rapport original du *Journal of Clinical Oncology*

À propos de ce dernier médicament, voici un graphique de l'article publié par un de mes collègues, le Dr Lacy à la Clinique Mayo à Rochester. Ce que vous voyez en bleu est en réalité la réduction de concentration de la protéine. Elle va de ceux qui répondent le moins bien à ceux qui répondent le mieux, à l'extrême droite. Sur l'axe des Y qui dit Changement par rapport à la valeur de référence (%), vous pouvez voir 100 %. Certains patients ont une réponse complète au pomalidomide, et je vous le montre pour souligner certaines des possibilités que nous avons grâce à ces nouveaux médicaments.

[diapo 24] Le pomalidomide pour le MM

C'est un de mes patients. Ce que vous voyez ici est une tomographie par émission de positons, ou TEP. Sans être expert, on voit aisément que c'est l'image d'un corps entier. Vous voyez que le cerveau absorbe beaucoup du glucose utilisé pour la TEP. Vous voyez les formes dans le foie et dans le cœur. Vous voyez aussi ces taches sombres au centre, ce sont les reins. Bien entendu, ils font ressortir le traceur administré pour cet examen, qui se concentre par la suite dans la vessie. Mais ce que vous voyez autour de l'aine du patient, toutes ces taches noires comme des éclaboussures, ce sont des ganglions lymphatiques. Et ce sont les ganglions lymphatiques chez un patient qui a reçu cinq ou six lignes de traitement. En traitant ce patient au pomalidomide, nous avons réussi à contrôler la maladie pendant une autre année. Je voulais simplement souligner certains des résultats que nous pouvons obtenir grâce à ces nouveaux médicaments.

[diapo 25] Immunomodulateurs et vaccins

Puisque nous parlons du système immunitaire, une des choses les plus intéressantes est que les immunomodulateurs, et tout ce groupe de médicaments, ont pour effet d'augmenter la réponse immunitaire, ce dont je vous parlerai plus en détail sur cette diapo. Mon collègue, le Dr Borrello de Johns

Hopkins, s'est demandé ce qui arriverait aux patients atteints de myélome vaccinés s'ils reçoivent du lénalidomide, ou Revlimid®. Sur le côté gauche, la cohorte A rassemble les patients vaccinés avant le traitement. Et la cohorte B rassemble les patients vaccinés pendant leur traitement au lénalidomide. Ce que nous voyons sur ces deux graphiques et très clairement sur celui de droite, c'est que plus les barres montent, meilleure est la réponse au vaccin. Il a réussi à montrer que le vaccin offrait de meilleures réponses quand les patients étaient en traitement. Ce sont des conclusions que nous espérons utiliser à mesure que nous perfectionnons nos connaissances sur le système immunitaire et les manières de traiter le myélome.

[diapo 26] Mécanismes d'action : inhibition du protéasome

L'autre groupe de médicaments qui est très important pour le traitement de la maladie et qui en est une partie essentielle, c'est ce que nous appelons les inhibiteurs du protéasome. Voici, au centre de cette diapositive ce que nous appelons le substrat qui illustre une protéine. Les protéines sont à l'intérieur des cellules. Lorsque les cellules n'ont plus besoin de protéines, elles les envoient au broyeur d'ordures, illustré en orange avec tous ces cercles violets et bruns. Les cellules de myélome produisent tant de protéines que, si on gêne ce processus, c'est comme si on bloquait une voie de communication principale dans une grande ville. C'est le chaos et les cellules meurent.

[diapo 27] Inhibiteurs du protéasome

Nous utilisons un certain nombre d'inhibiteurs du protéasome à la clinique, notamment le bortézomib, ou Velcade®. Le carfilzomib est également commercialisé. Il y a un certain nombre d'autres inhibiteurs du protéasome en cours de développement, par exemple ceux illustrés ici. Des essais cliniques qui seront bientôt présentés souligneront l'importance des médicaments administrés par voie orale pour cette maladie.

[diapo 28] Bortézomib et carfilzomib

La Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé ces médicaments. Je n'entrerai pas dans les détails. Je dirai simplement que ces deux médicaments font partie de notre arsenal thérapeutique, tant pour les traitements de première ligne que comme stratégie de secours.

[diapo 29] Essai clinique APEX

L'étude principale qui a mené à l'approbation de ce médicament portait le nom d'APEX. La courbe bleue montre, comme je l'ai déjà montré, que les patients traités par le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, avaient repoussé le traitement suivant.

[diapo 30] Résultat de la greffe

Si nous utilisons ces médicaments dès le début, ce qui est illustré en orange, la proportion des patients qui entrent dans la courbe bleue des études espagnoles augmente. Cela montre que nous pouvons vraiment ajouter un plus grand nombre de patients à la catégorie de réponse complète. Là encore, nous espérons que ces données se transformeront en avantages à très long terme pour les patients et les résultats.

[diapo 31] Carfilzomib en monothérapie : population de patients lourdement prétraités

[diapo 32] Carfilzomib en monothérapie : taux de réponse

Le carfilzomib est l'autre médicament que nous utilisons et je vais vous montrer très rapidement son activité importante chez les patients déjà traités. Il s'avère que c'est vraiment un des inhibiteurs du protéasome les plus puissants à notre disposition. Mais il reste un médicament administré par voie intraveineuse, que nous utilisons surtout dans les essais cliniques comme traitement de première ligne. C'est aussi maintenant un médicament essentiel pour le traitement de la récurrence.

[diapo 33] Inhibiteurs du protéasome – zona

Puisque nous parlons du système immunitaire, je veux vous dire deux mots sur un aspect très important, à savoir que les patients traités par le carfilzomib ou le bortézomib, les deux injections d'inhibiteurs du protéasome, Velcade® ou Kyprolis®, doivent recevoir un antiviral en prophylaxie. C'est l'aciclovir. L'aciclovir prévient l'herpès zoster, ou zona. À défaut d'en recevoir, un patient sur six aura le zona. Nous voulons vraiment insister sur l'importance pour les patients à qui on administre ces médicaments de recevoir aussi l'aciclovir, à moins que le médecin dise de ne pas le prendre pour une autre raison.

[diapo 34] Méthodologie de l'étude ASPIRE

Je vais vous montrer brièvement que ces médicaments qui donnent de bons résultats en monothérapie sont aussi efficaces en polythérapie. Il s'agit de l'étude ASPIRE, de mon collègue Keith Steward. Elle examine la combinaison de trois médicaments, dans ce cas le carfilzomib, le lénalidomide et la dexaméthasone comparés au lénalidomide et à la dexaméthasone chez les patients préalablement traités. Et maintenant que vous connaissez bien les courbes, vous pouvez remarquer que la courbe jaune remonte encore plus.

[diapo 35] Paramètre d'évaluation principal : survie sans progression

Dans ce cas, je vais attirer votre attention sur les chiffres réels. On parle ici de survie sans progression médiane, c'est-à-dire la durée médiane avant que les patients aient besoin du traitement suivant. Cela ne signifie pas que cette durée vaut pour tous les patients. Cela signifie qu'environ la moitié d'un groupe de 100 patients aura besoin d'un traitement supplémentaire à ce moment-là. Cette durée était de l'ordre de deux ans avec les trois médicaments, et de 17 mois avec les deux médicaments. Un pas en avant vers un meilleur contrôle de la maladie.

[diapo 36] Paramètres d'évaluation secondaires : réponse

Je vais simplement ajouter ceci sur ces trois médicaments en polythérapie. Sur la colonne de gauche correspondant à une réponse complète ou supérieure, la barre jaune montre que jusqu'à un tiers des patients auront une bonne réponse à ce traitement.

[diapo 37] Événements indésirables (EI), arrêt de traitement et décès

En général, le traitement a été très bien toléré. Voici un tableau qui montre la proportion de patients obligés d'arrêter le traitement à cause d'EI, c'est-à-dire que les patients ont dû mettre fin au traitement parce que le médicament était trop toxique. Dans ce cas, c'est 15,3 versus 17 % ce qui signifie que même avec trois médicaments, une proportion similaire de patients ont arrêté leur traitement. Donc, la polythérapie est bien tolérée.

[diapo 38] Autres EI dignes d'intérêt

Je n'entrerai pas dans les détails de certaines toxicités que nous essayons de mieux comprendre, mais la neuropathie périphérique, sur la deuxième ligne, était la même pour les deux traitements.

[diapo 39] KRd

Maintenant, les gens posent cette question. Je vais montrer brièvement que le même type peut être utilisé pour le traitement de première ligne et pour le traitement de deuxième et troisième ligne. C'est une des études dans laquelle le Dr Jakubowiak montre qu'une grande proportion des patients, selon le point d'interruption, ont des réponses très profondes.

[diapo 40] Résumé 538 et Résumé 3220

On le voit clairement ici sur le graphique de droite. La barre orange représente les patients ayant eu une réponse complète, c'est-à-dire qu'ils auraient été inclus dans la courbe bleue de l'étude espagnole; même avant la greffe, environ les deux tiers se classent dans la catégorie de réponse complète.

[diapo 41] Réponse

De même, nous voyons les mêmes conclusions avec d'autres études comme celles du Dr Mikhael, dans laquelle il a présenté une polythérapie très active par le carfilzomib, la cyclophosphamide et la dexaméthasone pour la maladie.

[diapos 42-44] Traitement du MMI

Pour en revenir à la greffe et à l'indolence, je vais aborder brièvement la question que les gens posent : « Si vous travaillez à identifier les patients dont la maladie est susceptible d'évoluer, avez-vous des moyens de les aider? » C'est une étude très importante du groupe espagnol du Dr Mateos. Ils se sont demandé si on pouvait traiter le myélome indolent au stade précoce. Ils ont sélectionné des patients ayant un risque très élevé d'être atteints de la maladie. Ils ont établi certains critères, par exemple un nombre très très élevé de cellules dans la moelle osseuse. Et ils ont pu montrer qu'un traitement précoce était bénéfique. Ici, les courbes montrent de diverses manières que le temps écoulé avant le traitement suivant et les chiffres concernant la survie étaient plutôt favorables.

J'insiste sur le fait qu'en 2015, dans nos cliniques, nous ne recommandons pas le traitement du myélome indolent. Les chercheurs se demandent tout de même si, dans certaines situations, on devrait envisager un traitement précoce et vous verrez beaucoup d'autres essais cliniques examiner cette question à l'avenir.

[diapo 45] Essai de phase II sur le MMI à risque élevé

Par exemple, des études dirigées par le Dr Landgren se penchent de nouveau sur le myélome indolent à risque élevé avec les trois médicaments en polythérapie dont j'ai déjà parlé. Bien que cette étude compte peu de participants, voyez les résultats après huit cycles – ce qui, beaucoup d'entre vous le savent, correspond généralement à environ 8 mois.

[diapo 46] Taux de réponse relativement aux cycles de carfilzomib/Revlimid/dex

Cent pour cent des patients ont atteint une réponse presque complète. Voilà qui nous amène à nous

demander si nous devrions envisager un traitement supplémentaire au début de la maladie.

[diapo 47] Daratumumab

En conclusion, je vais vous montrer quelques diapos de l'avancement de diverses approches d'immunothérapie. Il y a ces anticorps qui ciblent un des marqueurs des cellules de myélome. Nous appelons ce marqueur CD38. C'est une simple molécule à la surface des cellules de myélome qu'on a aujourd'hui la possibilité d'identifier avec un anticorps qui a été produit. Ironiquement, maintenant, nous attaquons une cellule produisant des anticorps avec un anticorps de manière à ce que le reste du système immunitaire la combatte.

[diapo 48] Cibler CD38 avec une monothérapie par le daratumumab

Il y a un composé concurrent qui s'appelle isatuximab; c'est un autre anticorps utilisé à cette fin. On peut voir ces médicaments comme un antisérum. C'est un produit perfusé par voie intraveineuse. La molécule est plus grande, donc nous devons prêter attention aux réactions. Toutefois, elle a la capacité de détruire les cellules du myélome. Et ce n'est qu'un exemple. À droite, je vous montre un graphique en cascade; plus la barre descend, meilleur est le résultat. Vous pouvez donc voir que les patients qui ont eu un traitement antérieur intensif ont quand même une excellente réponse à cet agent.

[diapo 49] Double mécanisme d'action par l'activation directe des cellules tueuses naturelles et par la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA)

Il y a encore une autre molécule, appelée élotuzumab. C'est un anticorps qui cible à la fois les cellules du myélome et une autre partie du système immunitaire, les cellules tueuses naturelles ou cellules NK (pour « Natural Killer »). Ces cellules sont un peu plus sélectives et ce sont en sorte des tueuses professionnelles. Elles trouvent des cellules qui ne devraient pas être présentes dans notre corps et elles les détruisent. Il s'avère que l'élotuzumab ne fonctionne pas seul. Même s'il était commercialisé et si je le prescrivais à un patient, ce dernier ne répondrait pas.

[diapo 50] L'élotuzumab s'associe au lénalidomide pour mieux détruire la cellule de myélome

Toutefois, si je le combine au lénalidomide et à la dexaméthasone, il semble déclencher un effet en cascade très intéressant. Les premières études ont révélé une activité importante.

[diapo 51] Traitement par l'élotuzumab pour le myélome multiple récidivant ou réfractaire

Très récemment, un de mes collègues, le Dr Lonial, a présenté une étude qui une fois de plus montre que les trois éléments donnent de meilleurs résultats que les deux. Et là encore, les chiffres absolus de ces résultats continuent de s'améliorer. Je pense donc que c'est un progrès en matière d'options de traitement du myélome multiple.

[diapo 52] Lymphocytes T avec récepteur d'antigène chimérique

Enfin, un dernier point, mais non le moindre. Je veux vous montrer très vite des lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques, ou RAC, dont vous entendez parler à propos d'autres maladies. Ils ont été largement utilisés pour d'autres maladies, surtout la leucémie. Un patient a été ainsi traité et son cas a récemment fait l'objet d'un article dans le *New England Journal*. C'est un article qui a soulevé des controverses. Il y a des mises en garde et des questions. Mais il souligne les possibilités qui

s'offrent à nous aujourd'hui en informant et en « formant » les cellules immunitaires pour qu'elles attaquent les cellules de myélome et les détruisent directement. Vous n'avez pas fini d'en entendre parler. Ce sont les lymphocytes T modifiés par les RAC , des cellules expressément façonnées pour détruire les cellules cancéreuses.

[diapo 53] Suivi du diagnostic

J'ai commencé par vous montrer de nombreuses diapos. Voici la dernière et elle montre les progrès obtenus au cours des dernières décennies dans le traitement du myélome multiple. Comme vous le voyez, plus la courbe est élevée, meilleurs sont les résultats. Nous voyons que les progrès obtenus entre 2005 et 2010 ont continué par rapport à la période entre 2000 et 2005. Nous n'avons pas les chiffres pour 2010 à 2015 et, bien entendu, nous commencerons très bientôt la courbe de 2016. Bien que nous sachions que nous n'avons pas de réponses définitives, nous espérons que les progrès continueront et que l'avenir du le traitement de la maladie sera brillant.

[diapo 54] Travail d'équipe

C'est évidemment le fruit des efforts d'un grand nombre de personnes des centres universitaires, organismes de soutien et instituts de recherche, et certainement en grande partie de notre collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques et le secteur biotechnologique.

Je vous remercie pour votre attention et nous passons maintenant à la période de questions.

[diapo 55] Séance de questions

MODÉRATEUR :

Merci beaucoup, Dr Fonseca. Le moment de la période de questions de notre programme est arrivé.

Nous prendrons la première question de notre public en ligne. Kathleen demande : « Qu'est-ce que je peux faire pour aider mon système immunitaire à mieux affronter le myélome? Je suis en rémission complète depuis quatre ans et cinq mois et je fais tout pour que ça dure. Je sais que mon système immunitaire est crucial, donc tout renseignement sur la manière dont je peux le soutenir me sera précieux. Merci. »

DR RAFAEL FONSECA :

Merci pour votre importante question. On nous la pose souvent. Le système immunitaire est une chose très très complexe. Je préviens toujours mes patients qu'aucune intervention à elle seule ne pourra rétablir l'immunité. Nous tâchons d'éviter ce qui nuirait à votre immunité; par exemple, chez une personne qui a été traitée, nous voulons seulement utiliser le traitement dont nous avons besoin et moins de stéroïdes que nous le faisons. Mais aucune intervention médicale ne peut à elle seule rétablir votre immunité.

J'avertis les patients, parfois, les gens affirment que ce supplément-ci ou celui-là stimule votre immunité. C'est comme prendre un supplément vitaminique qui est censé stimuler votre intelligence. Nous parlons vraiment de complexités similaires qu'on ne peut pas stimuler ou réparer avec un supplément vitaminique ou une pilule. Bien entendu, vous pouvez améliorer votre bien-être et apaiser ainsi le stress imposé à votre corps. Nous voulons que les gens s'exercent à la pleine conscience, qu'ils aient un régime alimentaire sain et qu'ils fassent de l'activité physique. Pas nécessairement des exercices physiques, mais juste des activités comme la marche, qui peuvent réellement stimuler les réponses naturelles du corps pour stimuler l'immunité.

Ce sont des choses très très importantes.

MODÉRATEUR :

Merci, docteur. La question suivante vient de notre public au téléphone. Elizabeth dit : « Depuis deux ans, je prends une faible dose de 5 milligrammes de Revlimid® et 5 milligrammes de dexaméthasone une fois par semaine. Mais j'ai eu des crampes très intenses et douloureuses et mon médecin m'a dit qu'elle ne pensait pas que le Revlimid® les provoquait. Or, le pharmacien m'a dit que c'est un effet secondaire fréquent. C'est pour ça que j'appelle. J'ai diminué le Revlimid® que j'ai pris tous les deux jours pendant 21 jours et je continue la dexaméthasone une fois par semaine. Je me demandais si vous voyez souvent ce genre de cas. »

DR RAFAEL FONSECA :

Oui, on le voit. Je peux vous dire que la cause des crampes reste un des mystères médicaux. Si vous vous renseignez sur les crampes, on vous dira que vous manquez peut-être de potassium et de magnésium. Cela peut effectivement provoquer des crampes, mais la vaste majorité des patients, 99 % d'entre eux, ne présentent pas ces anomalies.

Pour en revenir à votre question, oui, certains médicaments peuvent provoquer des crampes. Nous ne savons pas pourquoi. Parfois, nous devons changer les doses. Dans le cas d'inhibiteurs du protéasome, comme le bortézomib, nous devons faire attention parce que ce peut être une indication de neuropathie

périphérique. Je dis toujours à mes patients de bien s'hydrater. Assurez-vous d'avoir les jambes au chaud la nuit. Cela arrive souvent par temps froid. On ne sait pas pourquoi, mais garder les jambes au chaud aide parfois. Il y a tout un tas de remèdes de grand-mère qui pourraient aider à soulager les crampes. Nous n'avons vraiment rien de précis. Si elles deviennent très problématiques, nous sommes parfois obligés de changer de traitement. Généralement, ce n'est pas très grave, simplement très gênant.

MODÉRATEUR :

La question suivante provient du public en ligne. Joyce pose une question concernant la greffe de cellules souches et veut savoir si on recommande une deuxième greffe si la première n'a pas marché?

D^R RAFAEL FONSECA :

Cela dépend ce qu'on entend par « n'a pas marché ». Si une personne a une greffe et peu de temps après, la maladie semble évoluer, nous concluons que la greffe ne résout pas le problème du myélome pour cette personne et nous n'essaierons pas d'en faire une autre, du moins, immédiatement. Toutefois, si une personne a une greffe et trois années plus tard la maladie récidive, ce serait une des options à discuter pour traiter de nouveau la maladie. C'est donc une décision qui dépend totalement de la situation de la personne. Si on pouvait faire en sorte que la greffe marche pour toujours pour tout le monde, ce serait fantastique. Mais parfois, le simple fait d'avoir une greffe peut ajouter plusieurs années à notre capacité de contrôler la maladie et nous considérons que c'est un bon résultat. Bien entendu, c'est la décision du patient et notre recommandation pourrait être d'y penser de nouveau.

MODÉRATEUR :

Barney pose la question suivante : « Mon problème provient de la méningite bactérienne. Après la deuxième, mon médecin spécialiste des maladies infectieuses a trouvé une affection sous-jacente. Je n'ai pas l'anticorps qui lutte contre les gripes et les rhumes. Les médecins m'ont traité à l'immunoglobuline Gammagard®, et j'ai découvert au même moment que l'affection sous-jacente était un myélome multiple. J'ai découvert que le Gammagard® provenait de plasmocytes humains. Ma question est la suivante : même si les cellules sont « propres » ou qu'il ne s'agit pas vraiment de plasmocytes comme l'affirment certains médecins, est-ce que l'immunoglobuline doit rester à un certain niveau pour que je reste indolent comme je le suis depuis neuf ans et ne je prends ni pilule, ni rien. »

D^R RAFAEL FONSECA :

C'est une excellente question. Si le niveau d'immunoglobuline d'une personne est bas, elle est plus sujette aux infections. C'est ce qui se passe pour le myélome. Avec le temps, dans notre vie, nous acquérons toutes ces immunités, donc chaque fois que nous avons une infection, nous développons une réponse immunitaire. Si on examine le sang d'une personne normale, on pourrait dire que l'immunoglobuline est à un certain niveau, mais en la décomposant, on voit qu'il y a réellement des dizaines de milliers de sous-types d'immunoglobuline, chacun d'entre eux nous protégeant contre une chose différente. Dans le myélome, le niveau d'immunoglobulines est élevé, mais c'est simplement parce que l'une d'entre elles est très très élevée et toutes les autres sont très basses.

Ça semble donc ironique, mais parfois le traitement à l'immunoglobuline est recommandé pour une personne ayant des infections récurrentes.

Généralement, l'immunoglobuline ne protège pas contre l'évolution à proprement parler. Nous pensons

que c'est plutôt un processus aléatoire. Mais elle peut certainement vous protéger contre les infections récurrentes. Et, bien sûr, je suis heureux que l'indolence soit restée stable. Merci.

MODÉRATEUR :

La dernière question provient du public en ligne. Dans le myélome, quelles autres cibles y a-t-il pour l'immunothérapie à part la CD19? Y a-t-il des résultats cliniques préliminaires sur un traitement des lymphocytes T, dirigé vers d'autres cibles?

D^R RAFAEL FONSECA :

C'est une question très complexe. Dans ma dernière diapo, quand j'ai parlé des lymphocytes T modifiés par les RAC, les cellules avaient d'abord été modifiées pour se fixer à la molécule CD19, qui n'est vraiment pas présente, du moins pas en abondance, dans les cellules du myélome. Je n'entrerai pas dans les détails des raisons pour lesquelles cet article a soulevé une controverse, mais heureusement il y a beaucoup d'autres molécules présentes à la surface du myélome et qui peuvent être utilisées à cette fin. Il y a des essais sur d'autres molécules telles que l'antigène de maturation des lymphocytes B, ou BCMA, qui est un des autres marqueurs; mais vous pouvez imaginer qu'il y en aura plus contre la CD38, la CD138 et d'autres marqueurs qui pourraient être plus sélectifs. Et les gens deviennent très intelligents. Nous avons également des interrupteurs qui désactivent certaines des cellules. Et pour une raison inconnue, ces cellules ciblées, les cellules destructrices très bien formées, ont échappé à tout contrôle. Il y a aussi des mécanismes pour les arrêter maintenant.

MODÉRATEUR :

Merci Alma, pour votre question qui était la dernière pour aujourd'hui.

Merci beaucoup D^r Fonseca pour votre engagement continu envers les patients atteints du myélome.

Et à vous tous qui avez participé au programme aujourd'hui, nous espérons que les renseignements présentés vous aideront, vous et vos familles pour les étapes suivantes.

[diapo 56] Ressources de la Société de leucémie et lymphome

Si nous n'avons pas pu répondre à votre question aujourd'hui, veuillez appeler les spécialistes de l'information de la Société de leucémie et lymphome au 1 800 955-4572 entre 9 h et 21 h HE ou leur envoyer un courriel à infocenter@LLS.org (en anglais). Les spécialistes de l'information sont à votre disposition pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment les essais cliniques, ou sur le soutien, dont l'aide financière au traitement.

La Société de leucémie et lymphome offre également un programme d'aide au paiement de quotes-parts pour les patients atteints du myélome. Pour savoir si vous y êtes admissible, composez le 1 877 557-2672 et un spécialiste des quotes-parts vous répondra, ou vous pouvez faire une demande en ligne sur le site www.LLS.org/copay.

Le programme Pay-it-Forward d'aide aux déplacements de Susan Lang de la Société de leucémie et lymphome est maintenant offert aux patients atteints du cancer du sang aux besoins financiers importants, qui pourraient être admissibles à une aide financière pour des dépenses approuvées, notamment le transport terrestre ou aérien et les frais d'hébergement. Pour savoir si vous y êtes admissible, composez le 844 565-2269 ou visitez le site Web www.LLS.org/patient-travel-assistance-program.

D^r Fonseca, un grand merci pour nous avoir consacré du temps aujourd'hui.

Au nom de la Société de leucémie et lymphome, nous vous remercions tous d'avoir participé à ce programme. Au revoir et bonne chance.

FIN