



**MYÉLOME  
CANADA**

MISSION : MAÎTRISER LE MYÉLOME

## **De nouvelles thérapies pour améliorer le traitement du myélome multiple**

Par : SUSAN LONDON, Oncology Report Digital Network

Un éventail de nouveaux agents est sur le point de livrer tout un combat au myélome multiple, selon le directeur du Programme sur le myélome de l'Université de la Californie à San Francisco.

Certains sont des agents de deuxième ou troisième génération, issus d'une classe principale, dont la toxicité semble moindre que leurs prédécesseurs ou qui surmontent mieux la résistance que leurs prédécesseurs, a déclaré le Dr Jeffrey L. Wolf, lors du Congrès annuel sur l'oncologie de San Francisco. D'autres sont issus de classes n'ayant pas encore été utilisées pour traiter cette maladie.

« L'on se presse à développer de nouveaux médicaments pour le traitement du myélome » a déclaré le Dr Wolf aux participants. « Comme nous comprenons certains des mécanismes que semble favoriser la maladie, nous pouvons y contrer. »

En retour, les perspectives sont excellentes : « Nous avons réalisé des progrès phénoménaux dans le traitement du myélome, à l'exception de cas exceptionnels de délétion 17p et de certains facteurs pronostiques défavorables » mentionne-t-il. « Il semble que nous soyons sur le point de gagner notre combat contre cette maladie. »

### **Un inhibiteur du protéasome moins toxique**

Le **bortézomib** (Velcade), un inhibiteur du protéasome de première génération, améliore le sort des patients atteints d'un myélome. Toutefois, pour maximiser ses bienfaits, il faudra se pencher sur la neuropathie périphérique qui limite son utilisation. Trois stratégies peuvent contribuer à la diminution de cette toxicité sans compromettre son efficacité, a déclaré le Dr Wolf : réduire modestement la dose standard, ajuster le schéma thérapeutique de deux fois par semaine à une fois par semaine, et modifier le mode d'administration (intraveineuse à sous-cutanée).

Par exemple, chez les patients atteints d'un myélome multiple prétraité, l'administration du bortézomib par voie sous-cutanée plutôt que par voie intraveineuse entraîne un taux de réponse globale identique de 52 % (Lancet Oncol. 2011;12:431-40). Mais on note une importante diminution dans les taux de neuropathie périphérique de tout grade (38 % en comparaison à 53 %) et de grade 3 ou plus (6 % comparativement à 16 %).

« Presque tous les patients que nous voyons ici à l'UCSF reçoivent le bortézomib par voie sous-cutanée », a mentionné le Dr Wolf. C'est un excellent moyen de traiter les patients qui auraient peut-être cessé leur traitement en raison de leur neuropathie. »

Le **carfilzomib**, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération utilisé dans les essais cliniques de phase III, démontre une bonne activité anti-myélome et un faible taux de neuropathie périphérique. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple prétraité, récurrent, ou réfractaire, l'utilisation du carfilzomib en monothérapie correspondait à des taux de réponse globale de 42 % à 53 % au sein d'un groupe qui n'avait jamais été traité au bortézomib (Assemblée annuelle de 2011 de l'ASCO 2011, Résumé analytique 8026) et de 21 % chez un groupe exposé au bortézomib (Haematologica 2010;95:452 Résumé analytique 1099). Le délai moyen avant la progression était d'au moins huit (8) mois dans les deux cas.

Selon le Dr Wolf, des données non publiées démontrent que le taux de réponse correspondait toujours à 17 % chez les patients dont la maladie avait connu une progression durant le traitement au bortézomib. « Il semble donc y avoir un certain effet chez les patients réfractaires à un ancien inhibiteur du protéasome. »

Entre-temps, les taux de neuropathie périphérique de grade 1/2 et de grade 3 étaient respectivement de 6 % et 1 %. Et un seul des 155 patients a dû abandonner le traitement en raison des effets secondaires qu'il éprouvait.

Lorsque le carfilzomib est utilisé avec le traitement combiné lénalidomide-dexaméthasone (le soi-disant **schéma posologique CRd**), le taux de réponse globale chez les patients atteints d'un myélome multiple prétraité, récurrent, et réfractaire est de 78 %, et le taux de réponse complète ou presque complète est de 24 % (Assemblée annuelle de l'ASCO 2011. Résumé analytique 8025). Chez les patients dont le diagnostic de myélome multiple est récent, parmi les dix-huit (18) qui ont reçu huit cycles de CRd, le taux de réponse globale était de 100 %, et le taux de réponse complète stricte, complète, ou presque complète était de 61 % (Atelier international sur le myélome de 2011. Affiche P-253). « Cela est très, très prometteur —je ne crois pas que nous ayons obtenu de tels résultats pour toute autre combinaison », a commenté le Dr Wolf. « Toutefois, comme les essais ont été réalisés auprès d'un nombre restreint de patients, nous devons augmenter le nombre de patients soumis à cette combinaison afin de confirmer les résultats. »

Le bortézomib et le carfilzomib seront accompagnés sous peu de plusieurs inhibiteurs du protéasome expérimentaux, administrés par voie orale, qui se sont avérés prometteurs lors d'essais précliniques ou qui sont passés aux essais cliniques : **CEP-18770** (Cephalon), **ONX-0912** (Onyx), et **MLN-9708** (Millennium).

### **Un agent immunomodulateur de troisième génération utilisé dans les essais**

Selon le Dr Wolf, le **pomalidomide**, un agent immunomodulateur de troisième génération, après la thalidomide (Thalomid), et le lénalidomide (Revlimid), démontre également une bonne activité antimyélome dans les essais cliniques.

Selon l'essai et la population à l'étude, le taux de réponse partielle ou supérieure variait entre 25 % et 42 % chez les patients atteints d'un myélome multiple prétraité lorsque le pomalidomide était utilisé avec le dexaméthasone.

Et chez les patients ayant déjà reçu le lénalidomide, le taux de réponse est similaire, soit 35 % (Assemblée annuelle 2011 de l'ASCO 2011. Résumé analytique 8067). « Ainsi, comme avec le carfilzomib, où il semble y avoir réponse chez les patients qui avaient déjà développé une résistance au bortézomib, il semble que le pomalidomide peut entraîner des réponses chez les patients qui ont déjà développé une résistance au lénalidomide », dit-il.

### **Les inhibiteurs HDAC démontrent une activité**

L'inhibiteur de l'histone déacétylase (HDAC) **vorinostat** (Zolinza) est approuvé pour le traitement du lymphome. Toutefois, il fait l'objet d'une étude dans le cadre d'essais cliniques sur le myélome. Selon le Dr Wolf, son usage en polythérapie est associé à des résultats prometteurs. Selon la population à l'étude et la combinaison, les taux de réponse globale varient de 40 % à 94 %.

Dans le même ordre d'idées, l'inhibiteur HDAC le **romidepsin** (Istodax) est approuvé pour le traitement du lymphome, mais fait également l'objet d'une étude quant à son activité antimyélome. Et le **panobinostat**, un élément expérimental de cette classe de médicaments, fait actuellement l'objet d'une étude en tant que composante d'une polythérapie dans des essais cliniques sur le myélome de phase II et III.

### **Anticorps monoclonaux évalués**

**L'élotuzumab** est un anticorps monoclonal expérimental visant le CS1, une glycoprotéine fortement exprimée sur la surface des plasmocytes et impliquée dans les pathogénies du myélome multiple.

Dans un essai clinique de phase I, parmi les patients qui étaient atteints d'un myélome récurrent ou réfractaire, la polythérapie d'élotuzumab et de lénalidomide et de dexaméthasone en faibles doses a mené à un taux de réponse globale de 82 % (Assemblée annuelle de 2011 de l'ASCO. Résumé analytique 8076). Le taux était de 83 % chez le sous-ensemble de patients dont la maladie était réfractaire au dernier traitement et 95 % chez le sous-ensemble de patients n'ayant pas été traités au lénalidomide.

Le traitement d'élotuzumab et bortézomib a également l'objet d'une étude auprès des patients atteints d'un myélome multiple récurrent ou réfractaire. Toutefois, le taux de réponse globale associé à ce traitement était moins impressionnant, soit 48 % (Assemblée annuelle de 2010 de ASH. Résumé analytique 3023).

### **Autres agents et voies de signalisation**

Plusieurs autres agents sont également convoités pour jouer un rôle dans le traitement du myélome. Parmi ceux-ci, la **bendamustine** (Treanda), un ancien médicament remis en usage, a priori, pour le traitement du lymphome; les inhibiteurs des kinases Aurora (par exemple, **MLN-8237**); et les inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères, ou mTOR (par exemple, **INK-128**).

De plus, on constate un intérêt considérable pour les agents qui ciblent le récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (FGFR3) pour un sous-ensemble. « Chez les patients atteints d'un myélome multiple avec t (4;14), le FGFR3 est surexprimé », a expliqué le D<sup>r</sup> Wolf. « Identifier un inhibiteur ou un anticorps... pourrait s'avérer très efficace pour ces patients. »

Les chercheurs évaluent également les répercussions liées au ciblage de certaines voies de signalisation, telle que la voie de signalisation Jak/Stat et la voie de signalisation AKT. Par exemple, un essai clinique de phase III évalue la **périfosine**, un inhibiteur AKT expérimental, en polythérapie chez les patients atteints d'un myélome multiple récurrent ou réfractaire (NCT01002248).