

# Syndromes myélodysplasiques de faible risque



Pr O. Beyne-Rauzy, Fédération Médecine Interne- Hématologie IUCT-Oncopole  
Réunion réseau Onco-Occitanie, Narbonne, octobre 2018

# Liens d'intérêts

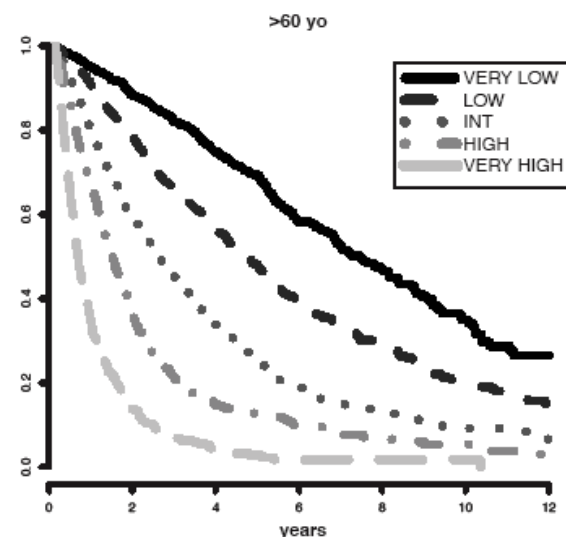


Partenariat/recherche : Novartis, Janssen

# Facteurs pronostiques (I) : score IPSS-Révisé 15 ans après l'IPSS

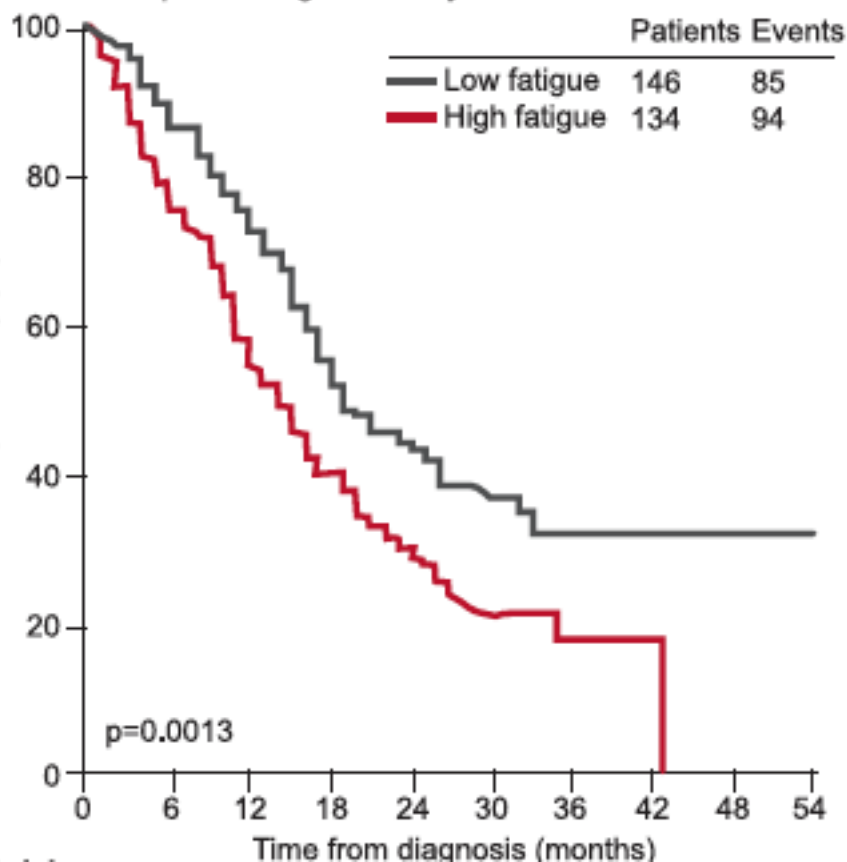
Score	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points	3 points	4 points
% blastes moelle	≤2%	_____	>2-<5%	_____	5-10%	>10%	_____
Cytogénétique	Très bon	_____	Bon	_____	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Hémoglobine g/dL	≥10	_____	8-<10	<8	_____	_____	_____
PNN G/L	≥0,8	<0,8	_____	_____	_____	_____	_____
Plaquettes G/L	≥100	50-<100	<50	_____	_____	_____	_____

Groupe pronostique	Nombre de points	Survie médiane (ans)	Transformation leucémique (25%, ans)
Très bon	≤1,5	8,8	Non atteinte
Bon	2-3	5,3	10,8
Intermédiaire	>3-4,5	3	3,2
Défavorable	>4,5-6	1,6	1,4
Très défavorable	>6	0,8	0,73

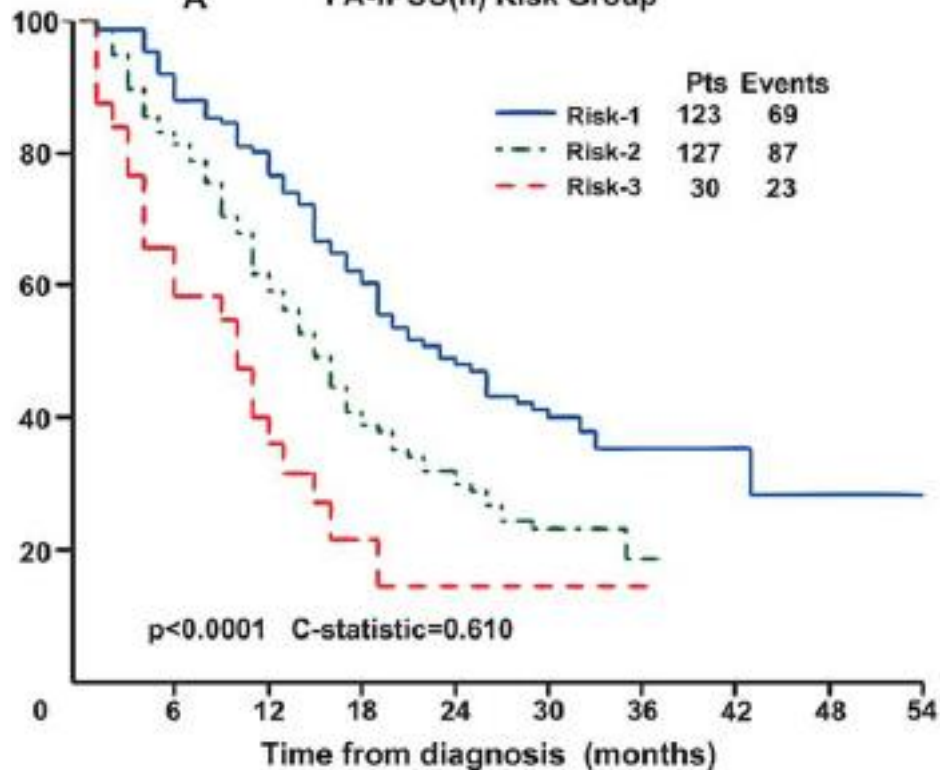


# Facteurs pronostiques (II) : la fatigue

**A Self-reported fatigue severity**



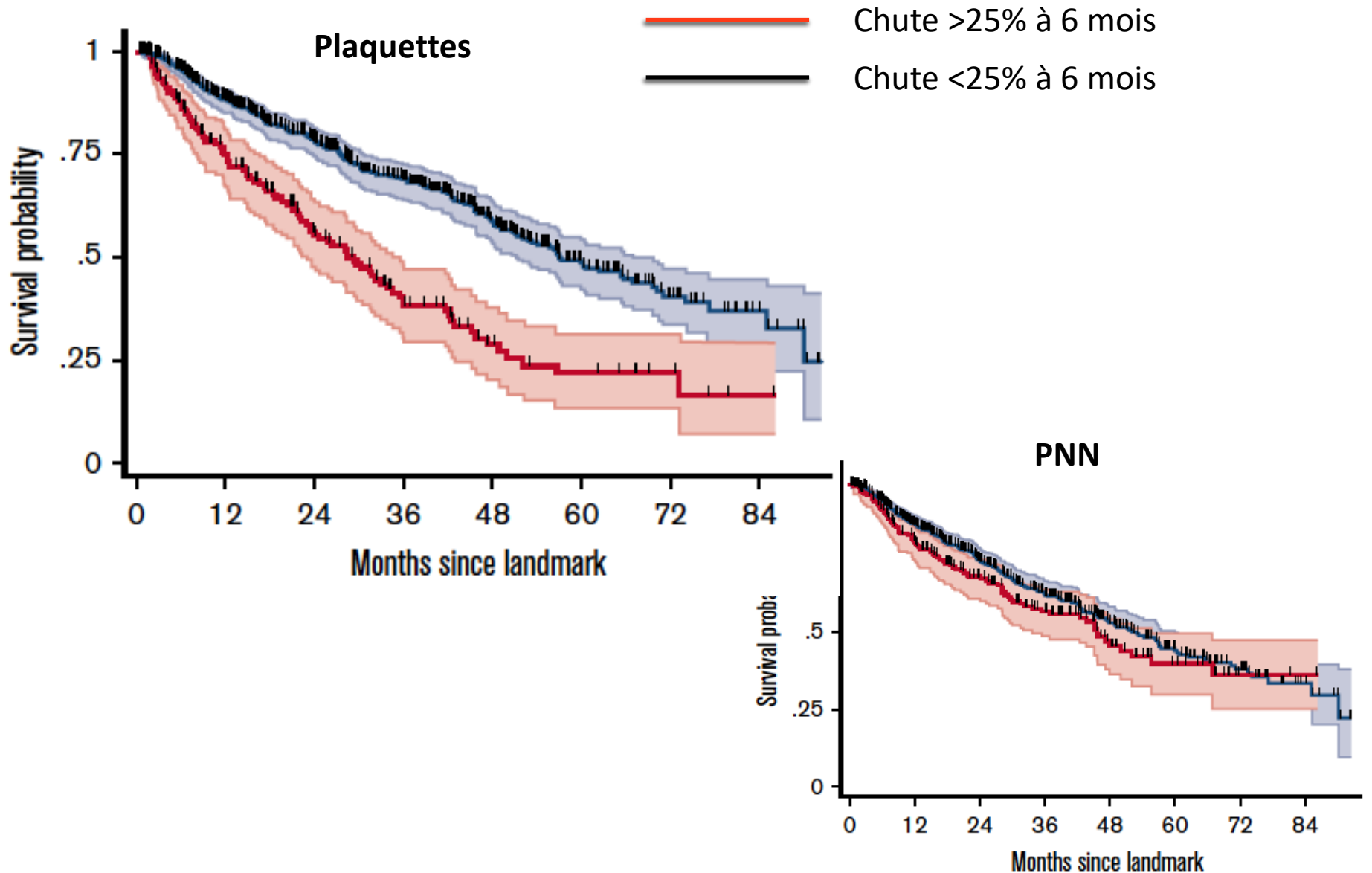
**A FA-IPSS(h) Risk Group**



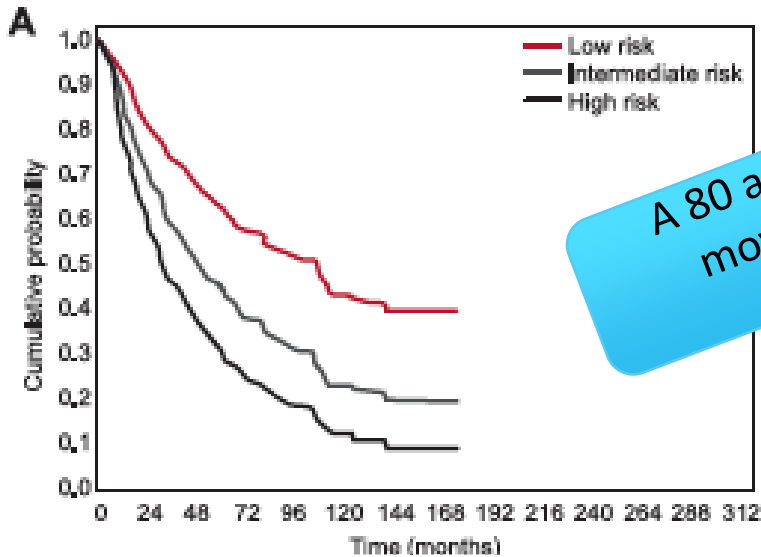
	No. of patients at risk							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Risk-1	112	91	66	51	38	10	6	1
Risk-2	99	70	43	31	15	3	0	0
Risk-3	18	10	3	2	2	1	0	0

Un impact de la fatigue sur la survie globale

# Facteurs pronostiques (III) : la thrombopénie (registre européen)

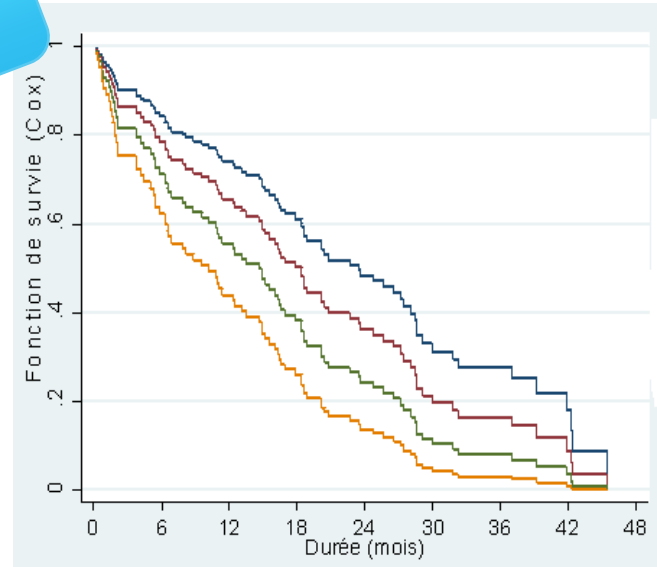


# Facteurs pronostiques (IV) : comorbidités



A 80 ans nombre moyen de 5,4 maladies

## Survie globale en fonction du score total CIRSG (quartiles)



HR=1,14 (IC95%[1,06-1,23] p<0,001)  
Augmentation de 14% de mortalité par point de CIRSG supplémentaire

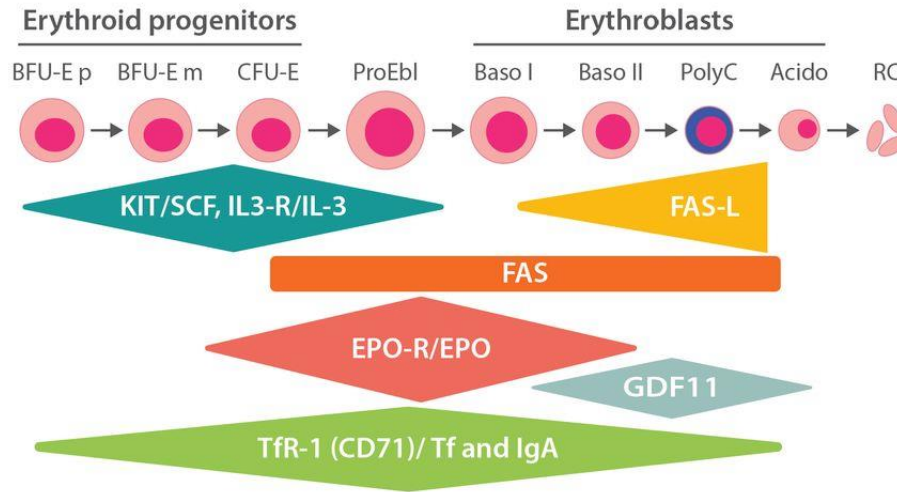
Score MDS-CI	Cotation
Atteinte cardiaque	2 points
Maladie hépatique modérée à sévère : cirrhose ou bilirubinémie > 1,5 N ou TGO/TGP > 2,5 N	1 point
Atteinte rénale créatinine > 2 mg/dL ou dialyse ou transplant rénal antérieur	1 point
Antécédent de néoplasie solide, quelle que soit l'ancienneté, en excluant les tumeurs cutanées, sauf mélanome	1 point
Atteinte pulmonaire sévère : DLCO et/ou VEMS < 65 % ou dyspnée de repos, ou nécessité d'une oxygénothérapie	1 point

Etude prospective multicentrique PREDICTOR MDS-HR facteurs prédictifs de survie grâce à l'évaluation gériatrique en cours (Inca)

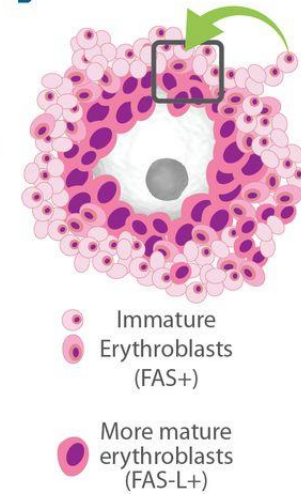


# Physiopathologie : érythropoïèse

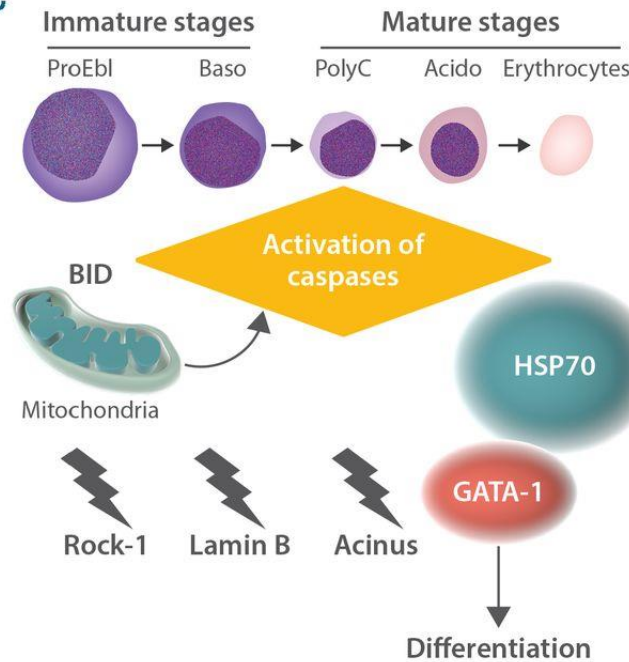
A



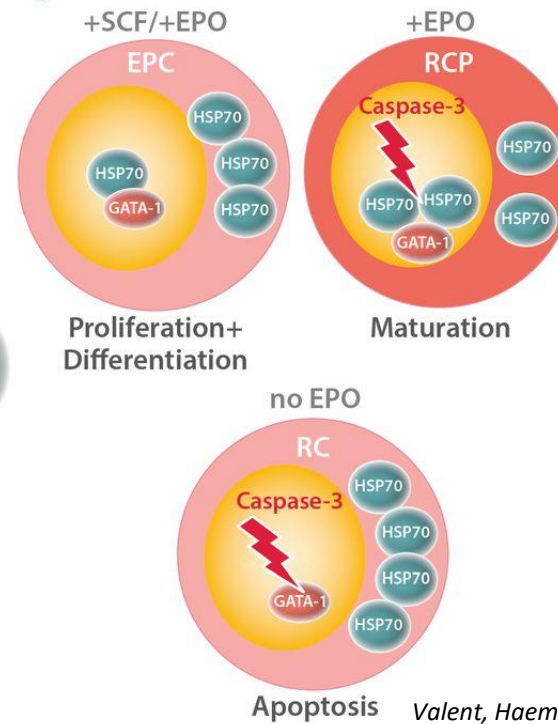
B



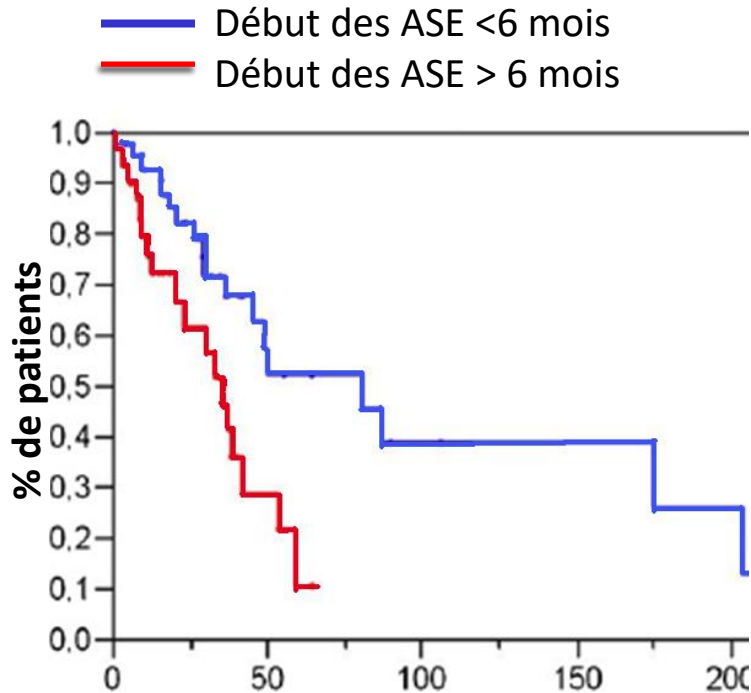
C



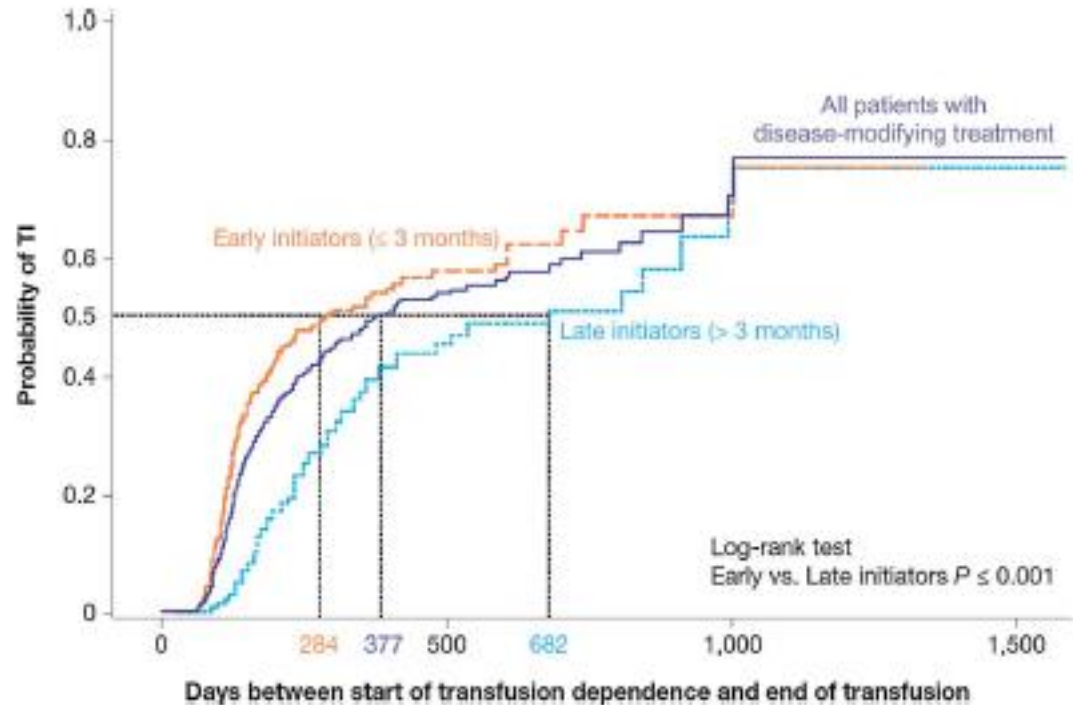
D



# Traitement des SMD (I) : les agents stimulants l'érythropoïèse ASE



Délai de dépendance transfusionnelle (mois)

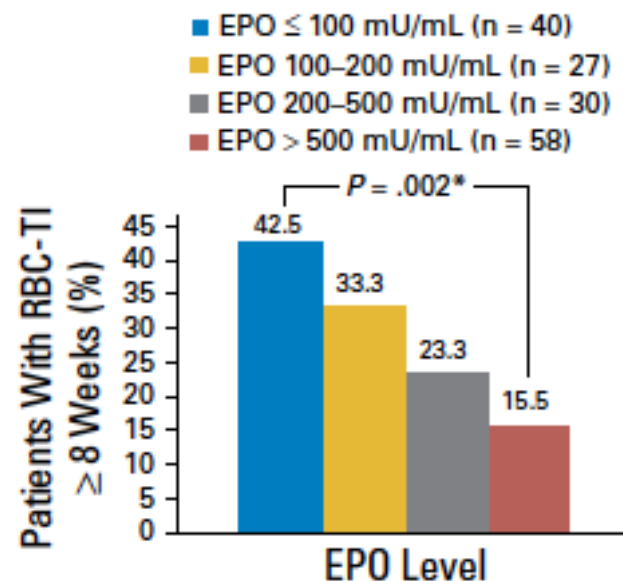
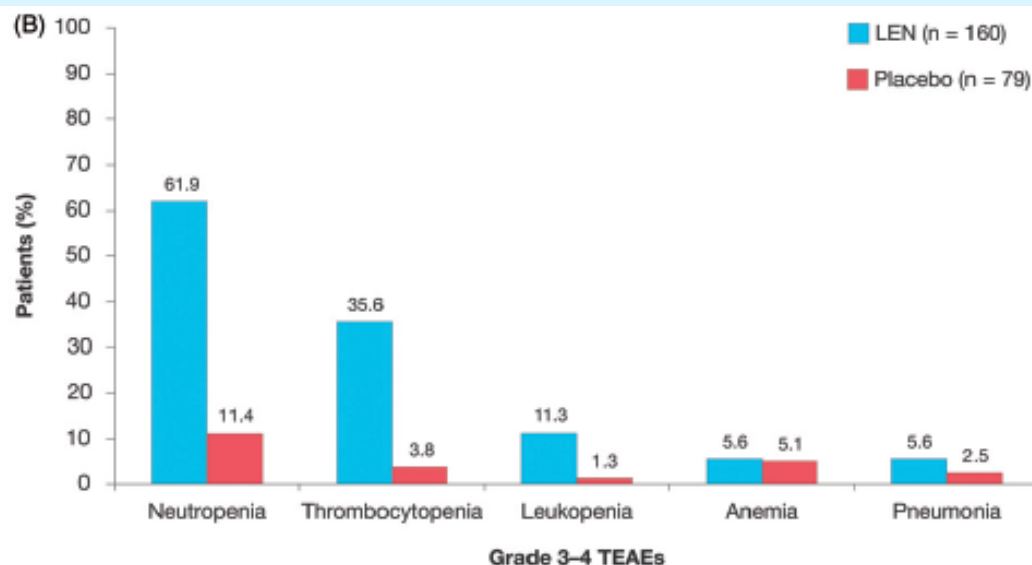


- IPSS  $\leq 1$ , blastes < 10%, Hb < 10g/dL et/ou transfusé
- Taux de réponse 50-75%, durée médiane de réponse de 24 mois
- PTT pour les 3 EPO, et extension AMM pour epoietin alfa 03/17
- Place des biosimilaires, hémoglobine cible 10,5-12g/dl



# Traitement des SMD (II) : après les ASE le lenalidomide

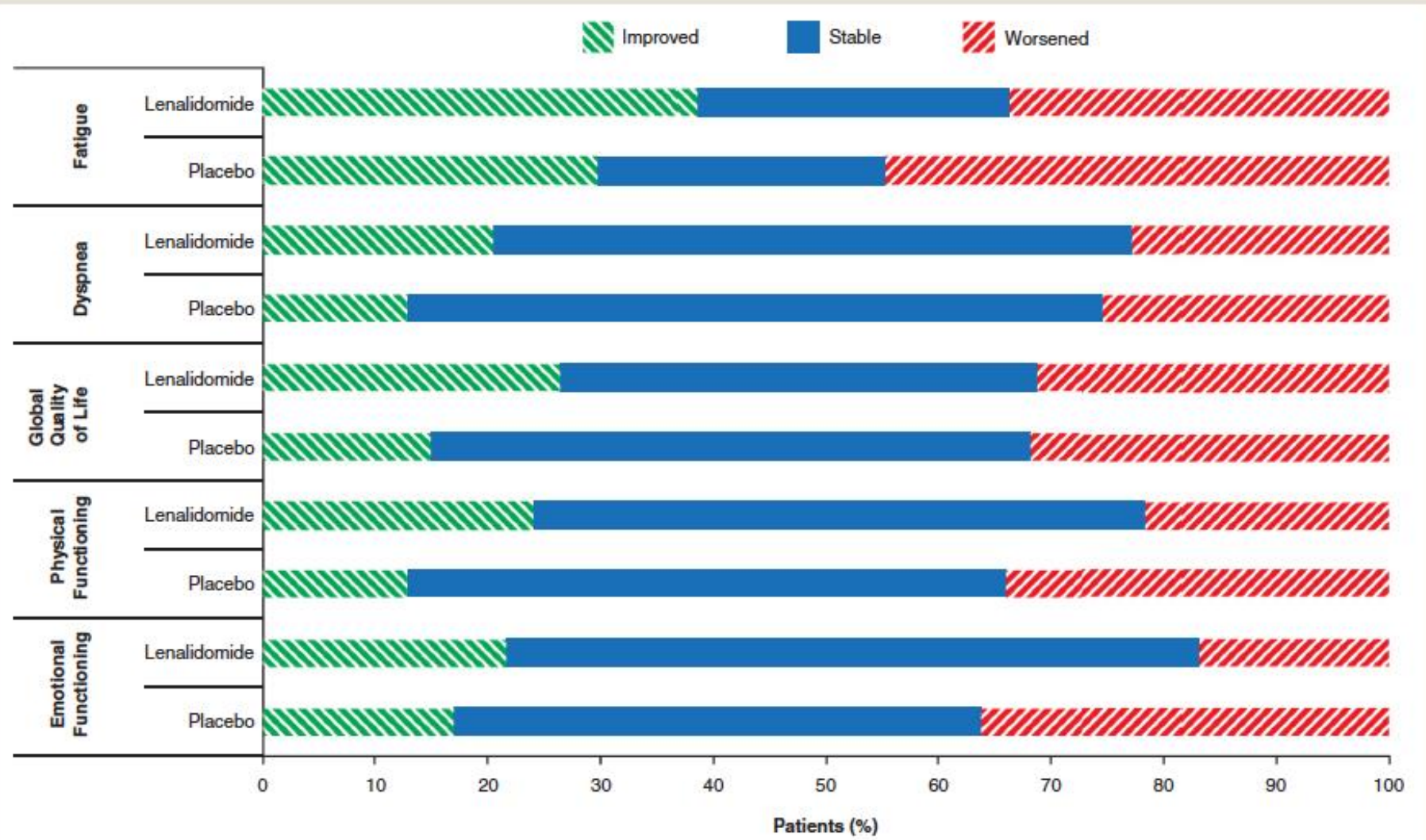
Phase III lenalidomide contre placebo, 2:1, double aveugle  
239 patients, âge médian 71 ans, 10mg/j en continu  
26,9% indépendance transfusionnelle  $\geq 8$  semaines vs 2,5%  
17,5% indépendance transfusionnelle  $\geq 24$  semaines vs 0%  
Durée médiane d'IT 30,9 semaines, délai médian 10 sem.  
Amélioration de la qualité de vie



Phase III lenalidomide contre lenalidomide + EPO

131 patients, âge médian 73 ans, 10mg/j 21 j/28 – 60 000UI d'EPO/semaine  
13,8% indépendance transfusionnelle  $\geq 8$  semaines LEN vs 24,2% LEN+EPO  
Durée médiane de réponse érythroïde 18 vs 15 mois

**Figure 4** Proportion of Patients With Clinically Meaningful Improvement or Worsening in Scores for Preselected EORTC QLQ-C30 HRQoL Scales at Week 24. A Clinically Meaningful Change Was Defined as a Change of  $\geq 10$  Points From Baseline



# Traitement des SMD (III) : après les ASE l'azacitidine

**Table 3.** Response in individual studies and overall for patients with available data

Outcome		n (% of patients with available data <sup>a</sup> )							All studies (n = 233)
		Grinblatt [28] (AVIDA) (n = 133)	Sayar [29] (n = 5)	Tobiasson [31] (n = 30)	Sanchez-Garcia [34] (n = 20)	Martin [33] (n = 2)	Silverman [32] (CALGB) (n = 10)	Lyons [24] (n = 33)	
RBC-TI	Yes	87 (65)	0 (0)	6 (20)	5 (31)	0 (0)	2 (20)	20 (61)	120 (54)
	No	46 (35)	0 (0)	24 (80)	11 (69)	2 (100)	8 (80)	13 (39)	104 (46)
	Missing, n	0	5	0	4	0	0	0	9
Clinical benefit	Yes	87 (81)	0 (0)	9 (30)	7 (100)	2 (100)	7 (88)	22 (100)	134 (76)
	No	21 (19)	0 (0)	21 (70)	0 (0)	0 (0)	1 (12)	0 (0)	43 (24)
	Missing, n	25	5	0	13	0	2	11	56

<sup>a</sup>Denominators for proportions do not include the numbers of "missing" patients.

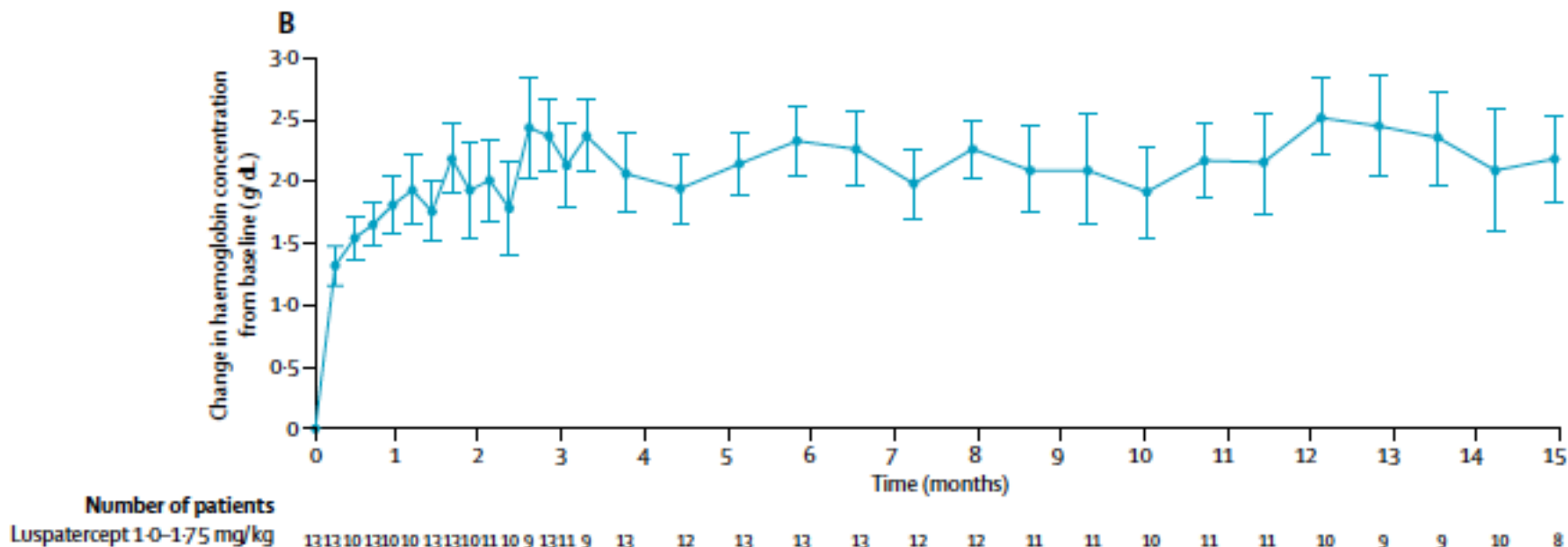
Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; RBC-TI, red blood cell transfusion-independent.

- Azacitidine schéma de 5 jours
- TI 20 à 65%
- Bénéfice clinique 30 à 100%

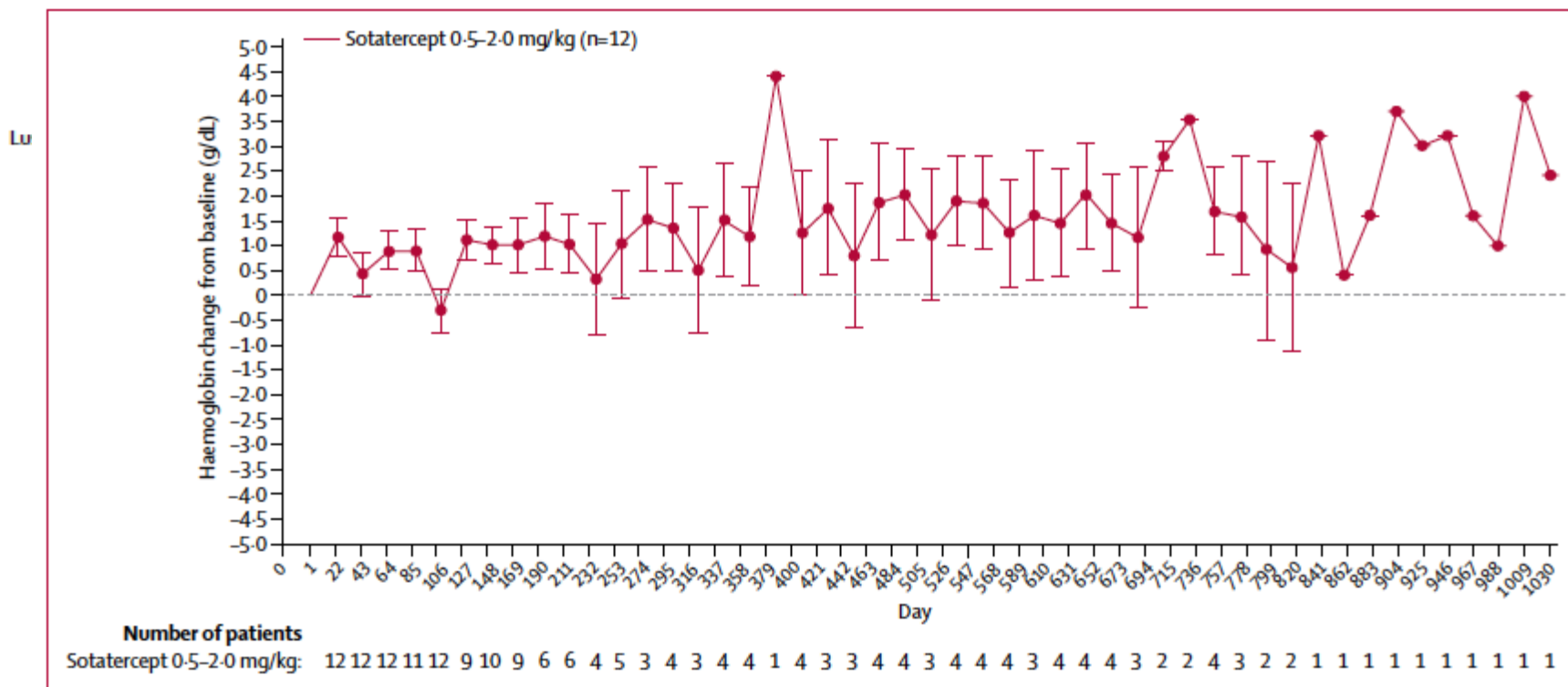
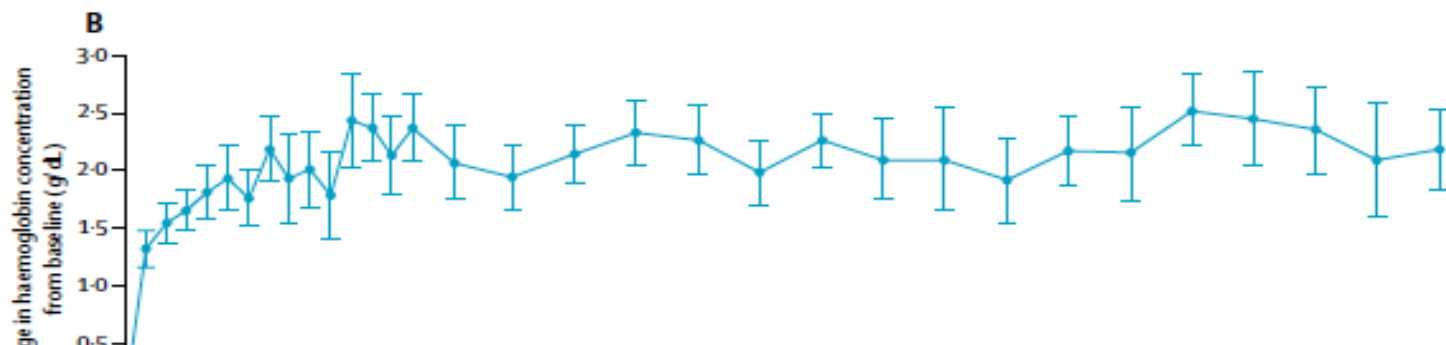
# Traitement des SMD (IV) : après les ASE, inhibition voie TGF $\beta$

## ➔ Luspatercept

Phase II ouverte plusieurs doses, 51 patients  
63% réponse érythroïde qui atteint 69-77% si RS ou SF3B1  
38% indépendance transfusionnelle



# Traitement des SMD (IV) : après les ASE, inhibition voie TGFβ

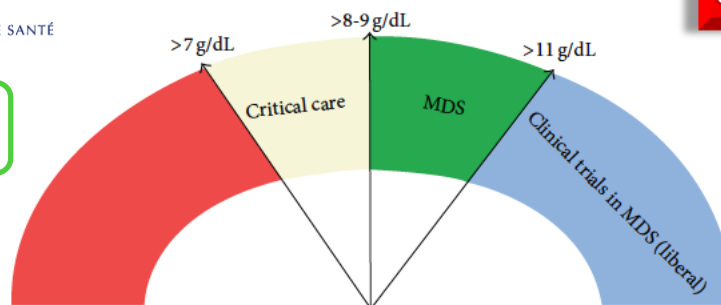


➔ Sotatercept résultats identiques phase II ouverte, 74 patients, HI-E 49%

# Traitement des SMD (V) : transfusions-chélation



Myélodysplasies



Seuil transfusionnel

8 à 10g

Personnalisé !

Un seuil de 8 g/dl est recommandé chez le sujet adulte atteint de myélodysplasie. Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10 g/dl.

Chélation martiale

20 CGA, ferritine >1000 ng/ml



La prévention de la surcharge martiale par les chélateurs est recommandée chez les patients atteints de myélodysplasie transfusés au long cours après prise en compte des comorbidités associées et du pronostic global.

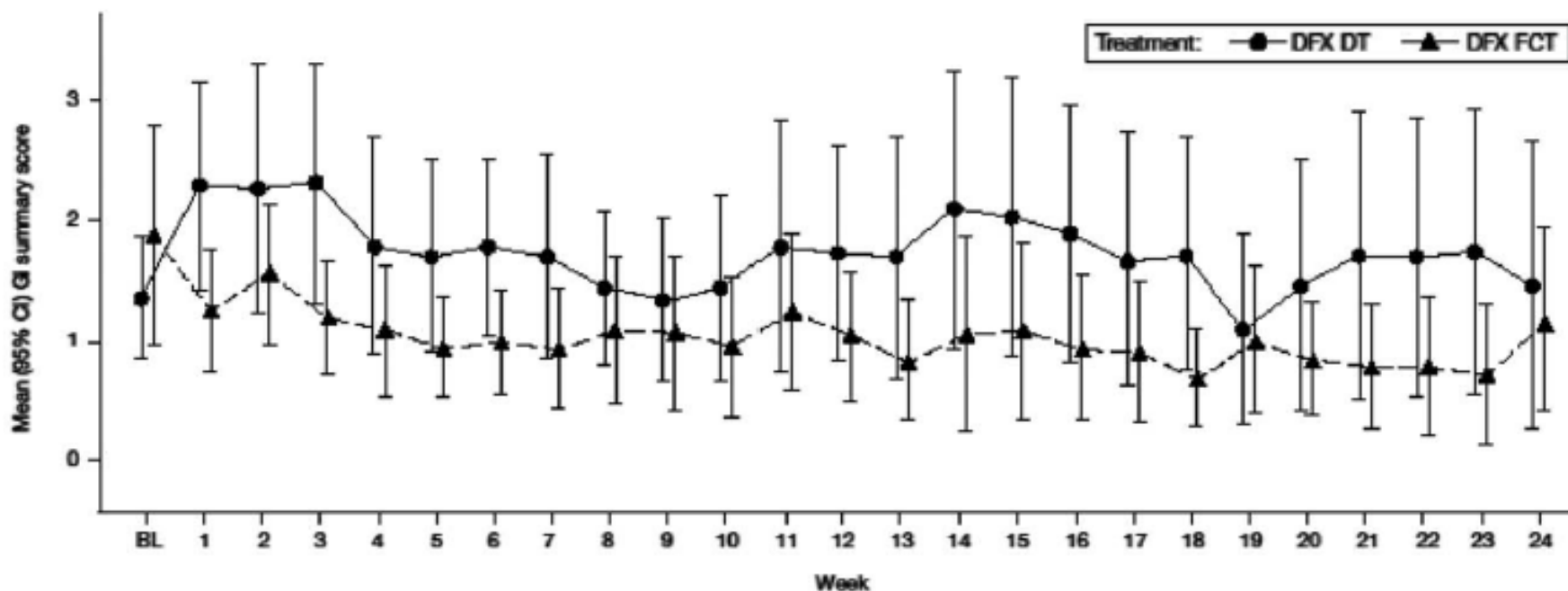
- ➔ Faible risque (ARS, syndrome 5q-, âge de survenue jeune)
- ➔ Espérance de vie >1an
- ➔ Candidat à l'allogreffe +++++



# Traitement des SMD (V) : chélation nouveautés pour le déférasirox

TABLE 3 Most common AEs (overall and severe; >10% in any group) regardless of study drug relationship by preferred term and treatment

AE	Deferasirox DT, N = 86		Deferasirox FCT, N = 87	
	All AEs n (%)	Severe AEs n (%)	All AEs n (%)	Severe AEs n (%)
Total	77 (89.5)	22 (25.6)	78 (89.7)	17 (19.5)
Diarrhea	30 (34.9)	6 (7.0)	29 (33.3)	1 (1.1)
Nausea	23 (26.7)	2 (2.3)	24 (27.6)	1 (1.1)
Abdominal pain	23 (26.7)	4 (4.7)	23 (26.4)	2 (2.3)
Increased UPCR (>0.5)	11 (12.8)	2 (2.3)	18 (20.7)	0 (0.0)
Vomiting	19 (22.1)	1 (1.2)	15 (17.2)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	6 (7.0)	1 (1.2)	10 (11.5)	0 (0.0)
Constipation	13 (15.1)	2 (2.3)	7 (8.0)	0 (0.0)
Headache	12 (14.0)	2 (2.3)	5 (5.7)	0 (0.0)

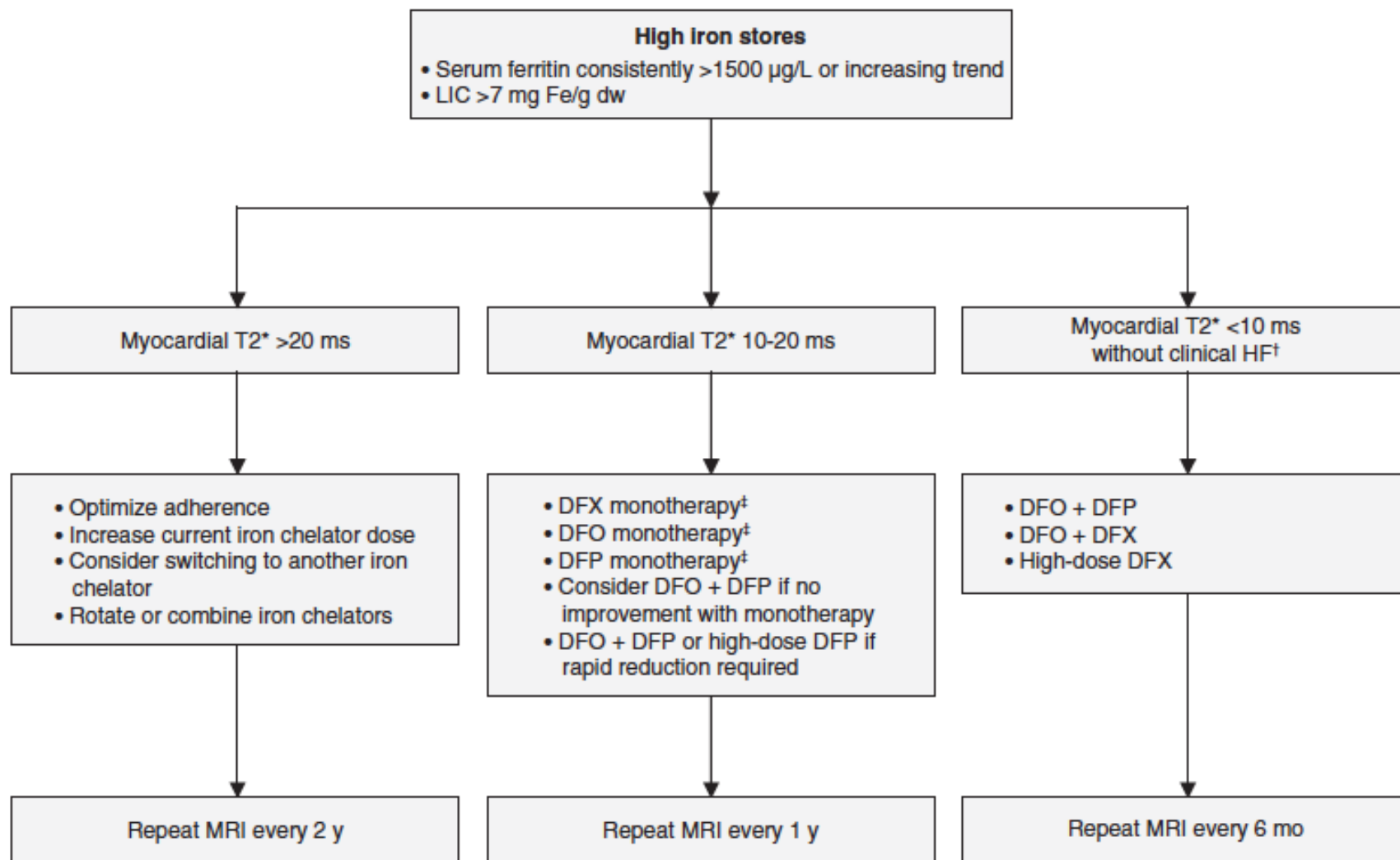


**TABLE 1** Properties of iron chelators used in patients with transfusion-dependent thalassaemia or lower-risk MDS and iron overload <sup>3-10</sup>

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox	
			Dispersible tablets	Film-coated tablets
Route of administration	Slow SC or IV infusion	Oral	Oral	Oral
Schedule	5-7 times weekly	3 times daily	Once daily	Once daily <sup>a</sup>
Usual starting dose	SC: 20-60 mg/kg/d over 8-24 h IV: 20-40 mg/kg/d (children) or 40-50 mg/kg/d (adults) over 8-12 h	75 mg/kg/d	20 mg/kg/d	14 mg/kg/d
Maximum dose		100 mg/kg/d	40 mg/kg	28 mg/kg
Tablet strengths		500, 1000 mg	125, 250, 500 mg	90, 180, 360 mg
Oral solution		50 g/500 mL		
Excretion	Urinary, with some faecal excretion	Mainly urinary	Mainly faecal	Mainly faecal
AEs	Injection-site reactions, high-frequency hearing loss, retinopathy, <i>Yersinia</i> infection, poor growth	GI AEs (nausea, vomiting, abdominal pain), increased ALT levels, arthralgia, neutropenia	GI AEs (diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain), rash, increased ALT levels, increased serum creatinine, proteinuria	GI AEs (diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain), rash, increased ALT levels, increased serum creatinine, proteinuria
Warnings		Agranulocytosis, neutropenia	Renal toxicity, hepatic toxicity, GI haemorrhage	Renal toxicity, hepatic toxicity, GI haemorrhage

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; GI, gastrointestinal; IV, intravenous; MDS, myelodysplastic syndromes; SC, subcutaneous.

<sup>a</sup>Does not contain lactose and sodium lauryl sulphate excipients, may be taken with a light meal, can be swallowed whole with no preparation or mixing required or may be crushed and sprinkled onto soft food.



**FIGURE 1** Optimising iron chelator therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia and high iron stores when MRI results are available.<sup>12,14</sup> †Patients with clinical HF require continuous DFO therapy; the addition of DFP has been shown to be beneficial; ‡Administer without interruption and at adequate doses. DFO, deferoxamine; DFP, deferiprone; dw, dry weight; DFX, deferasirox; HF, heart failure; LIC, liver iron concentration; MRI, magnetic resonance imaging

# Traitement des SMD (VI) : cas particuliers 5q-/thrombopénies

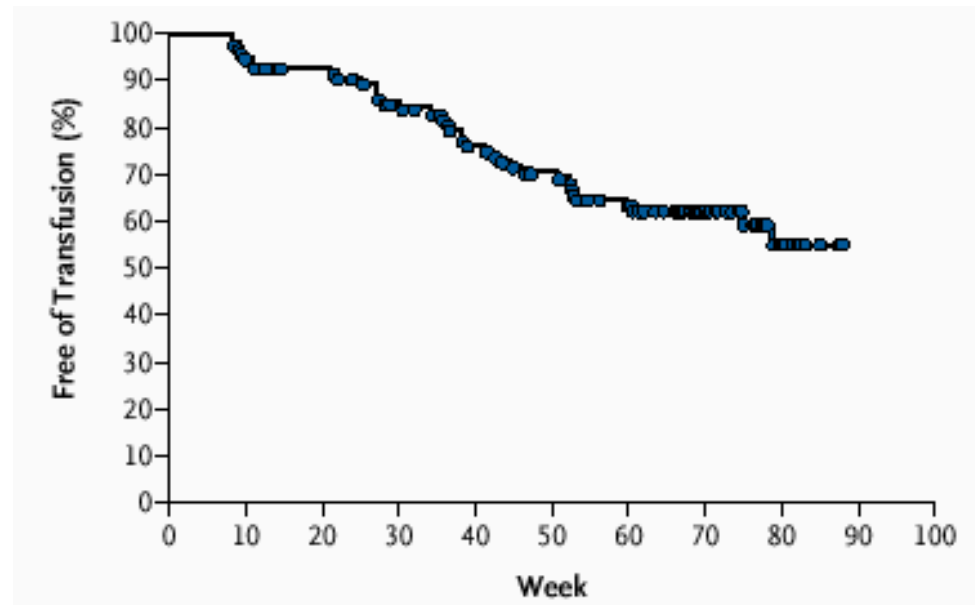
## ➔ Thérapeutique du syndrome 5q- transfusé

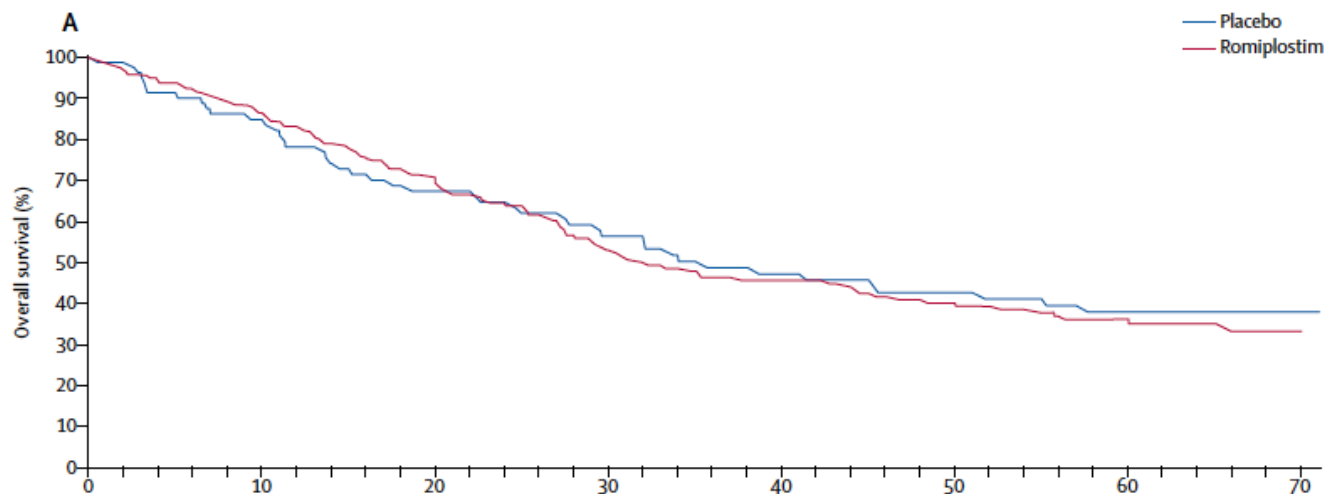
- ➔ AMM du lenalidomide (juin 2013)
- ➔ 10mg/j, 21 jours par mois
- ➔ Taux de réponse 67%
- ➔ Tolérance cytopénies+++ le 1<sup>e</sup> mois

**Durée de réponse médiane  
116 semaines soit 2,2 ans**

## ➔ Thrombopénies

- ➔ Danazol
- ➔ Azacitidine
- ➔ Analogues de la TPO

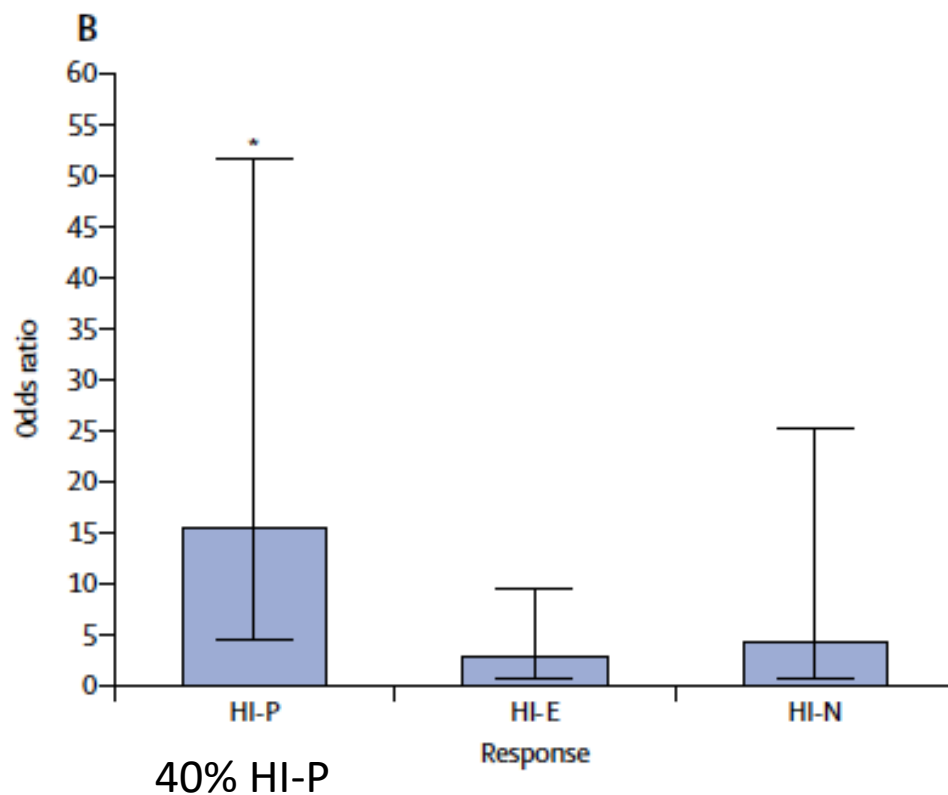




	Romiplostim (n=167)	Placebo (n=83)	HR* (95% CI; p value)
<b>Acute myeloid leukaemia</b>			
To week 58	10 (6%)	4 (5%)	1.20 (0.38-3.84; p=0.76)
Final 5-year long-term follow-up	20 (12%)	9 (11%)	1.06 (0.48-2.33; p=0.88)
<b>Death</b>			
To week 58	30 (18%)	17 (20%)	0.86 (0.48-1.56; p=0.63)
Final 5-year long-term follow-up	93 (56%)	45 (54%)	1.03 (0.72-1.47; p=0.89)
<b>Acute myeloid leukaemia or death</b>			
To week 58	33 (20%)	19 (23%)	0.86 (0.49-1.51; p=0.59)
Final 5-year long-term follow-up	95 (57%)	46 (55%)	1.04 (0.73-1.48; p=0.83)

Data are n (%) unless otherwise specified. HR=hazard ratio. \*Romiplostim versus placebo.

**Table 2: Progression to acute myeloid leukaemia and overall survival**





Merci de votre attention