

# Patients Webinars

Myelodysplastic Syndrome

Topic on Focus **EuroBloodNet** 

## Les syndromes myélodysplasiques de bas risque

Professeur Sophie Park

CHU Grenoble ALPES  
Université GRENOBLE ALPES

[spark@chu-grenoble.fr](mailto:spark@chu-grenoble.fr)

ERN-EuroBloodNet subnetwork MYEL

8 juin 2021



Co-funded by  
the Health Programme  
of the European Union





- Novartis, Pfizer, Takeda, and BMS (Advisory board and research grants)
- Sandoz (research grant)
- Novartis, Takeda, BMS (Honoraria)



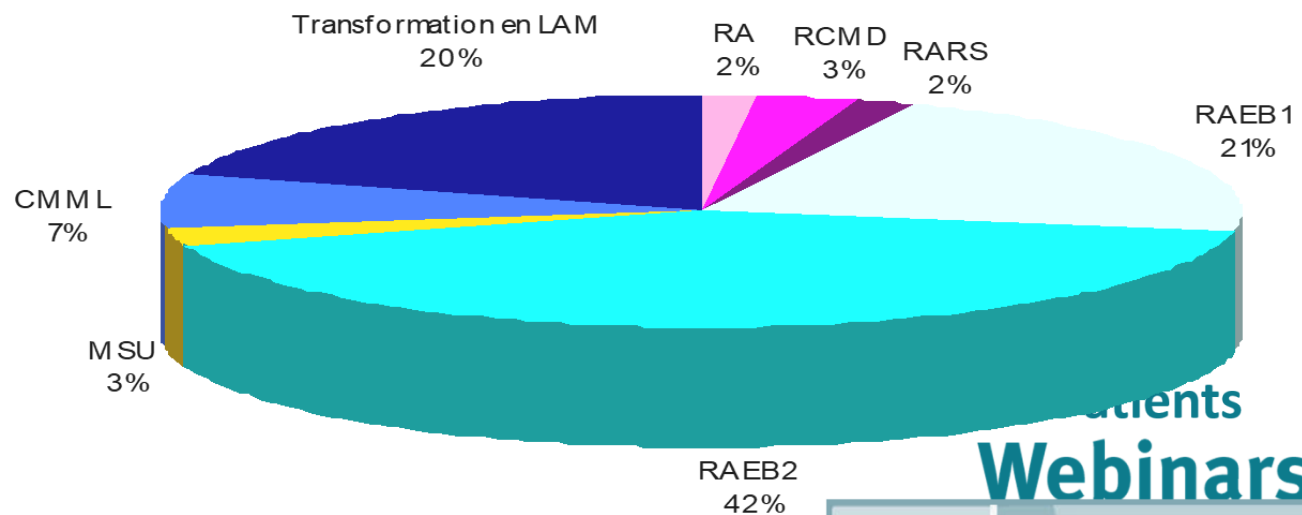
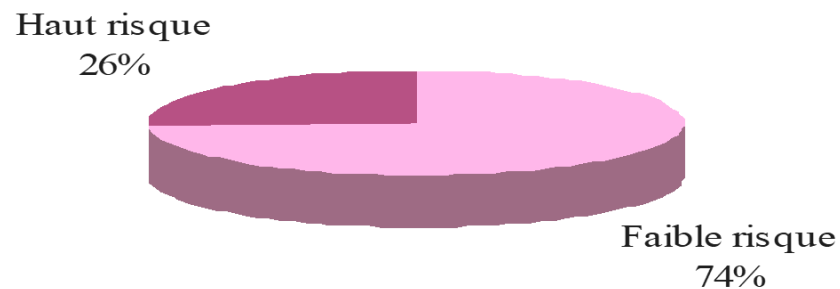
- **Présentation de 30 à 35 minutes + séance de questions-réponses de 15 minutes**
- **Les microphones seront mis en sourdine par l'hôte pour éviter les bruits de fond**
- **S'il vous plaît, arrêtez votre vidéo pour améliorer la connexion Internet**
- **Envoyez vos questions lors de la présentation via le chat**



- 1. Comprendre l'utilisation des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)**
- 2. Que faire si on résiste aux ASE**
- 3. Traitement de la thrombopénie**



# Registre GFM : Distribution des sous-groupes au diagnostic





# 3 grands groupes

- SMD de faible risque
  - IPSS faible ou int 1
- SMD de risque élevé
  - IPSS int 2 ou élevé
- LMMC

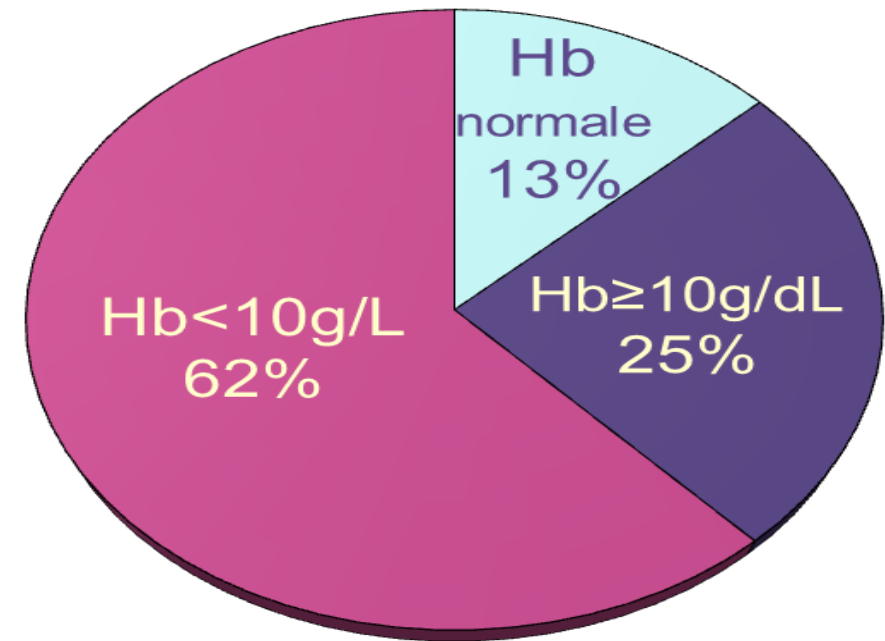


# LES SMD DE BAS RISQUE



# Anémie chez les sujets âgés

- Plus de 80% des cas de SMD
  - **MORBIDITÉ :**
    - Fatigue
    - Dyspnée
    - QOL diminuée
    - Hospitalisations plus fréquentes
    - Augmentation des accidents vasculaires
  - **SURMORTALITÉ :**
    - HR 4.29 [3.55-5.12] (Culleton, Blood 2006) : plus d'hospitalisations et de décès de toute cause





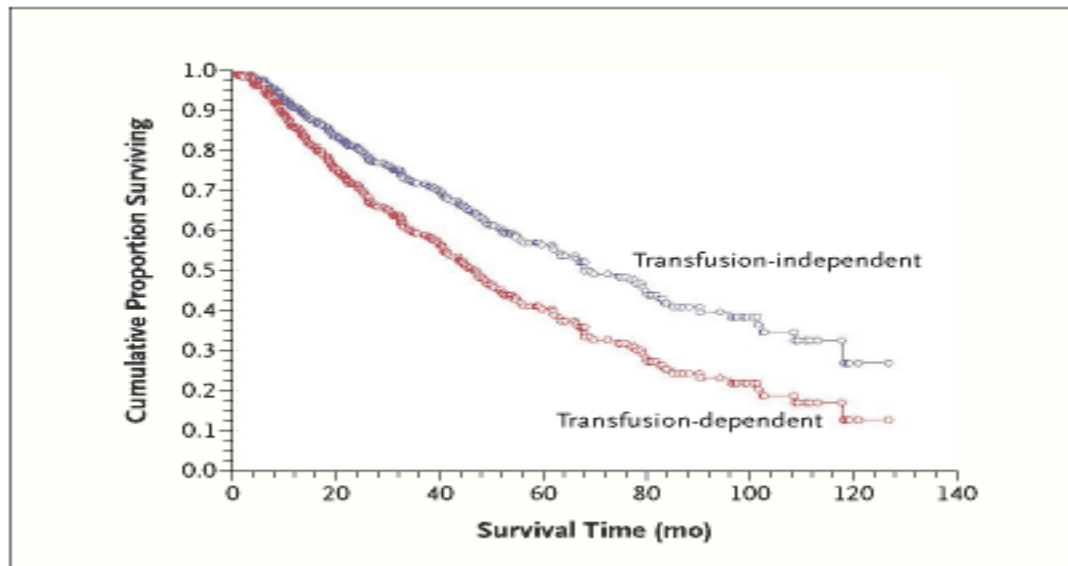


# COMMENT TRAITER ?



# Inconvénients des transfusions

Impact de  
la Transfusion sur  
la survie



$p < 0.005$

## Rôle des infections, hémorragies sur la mortalité

- Infections 38%
- Transformations en LAM 15%
- Hémorragies 13%
- Cardiovasculaires 47%



## II-Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

- EPO  $\alpha$  ou EPO  $\beta$ 
  - Darbepoetine
  - Biosimilaires?
- Produits administrés en sous-cutané une fois par semaine

- EPO $\alpha$  40000 à 80000 UI/ semaine
- EPO $\beta$  30000 à 60000UI/semaine
- Darbepoietine 150 à 300 $\mu$ g/semaine ou 500 $\mu$ g/2 semaines

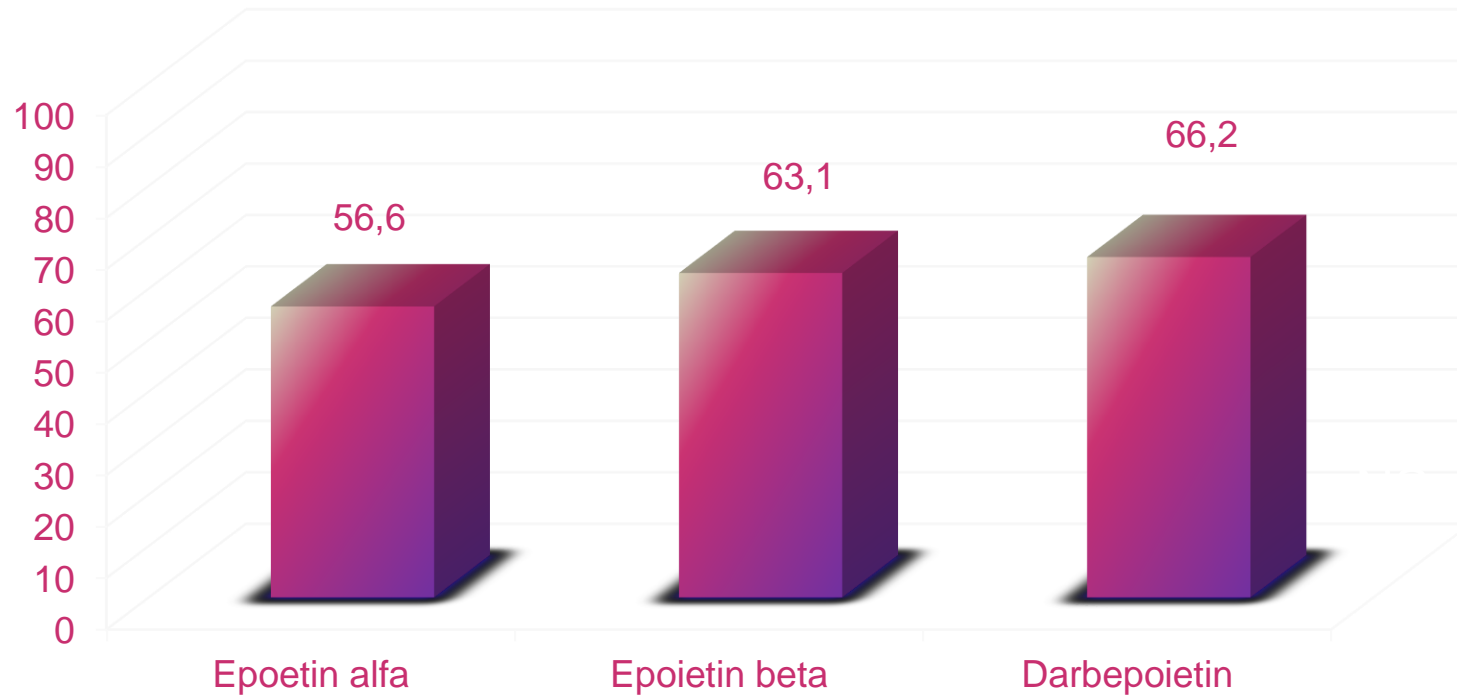


# Pas de différence entre les différents ASE

(série GFM 403 patients, S. Park, S.Grabar, C.Kelaidi et al, Blood 2008, )

## Taux de réponse IWG 2000

■ Taux de réponse IWG 2000



epoetin alfa (Eprex, Janssen Cilag) 60000 UI/sem  
epoetin beta (Neorecormon, Roche) 60000 UI /sem  
darbepoietin alfa (DAR, Aranesp, Amgen) 300µg/sem

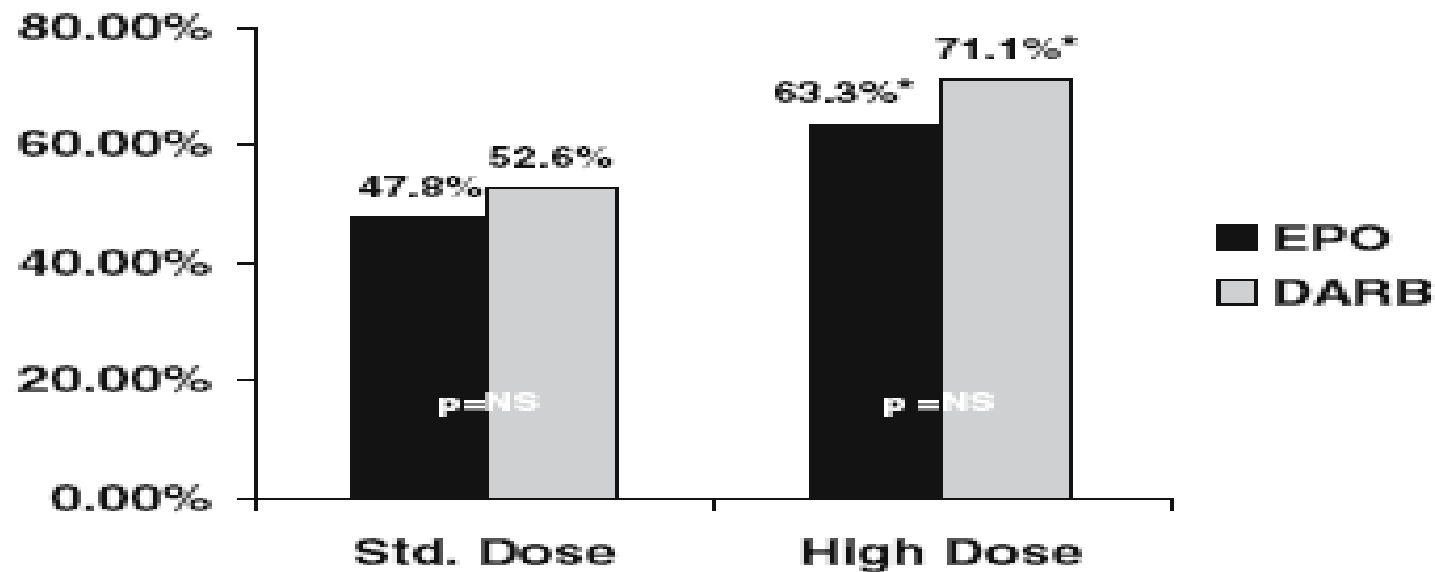


# Pas de différence entre EPO $\alpha$ et darbepoietine

(méta-analyse Moyo et al, Ann Hematol 2008 1314 patients, 22 études)

- Pas de différence significative entre EPO  $\alpha$  (n=925) et darbepoietine (n=329)

=> Réponse globale : 57,6 % vs 59,4% (p =0,828)



Taux de réponses significativement plus importants avec les doses élevées d'EPO (p<0,001)



## EPOANE

- EPO alfa 450UI/kg (30000 IU for 60kg /week)  
Endpoint : ER at W24
- IPSS int-1: 49%
- rate of previous transfusions ( 38%)
- ER: 31,8%
- RBC transfusions reduction at W24: 51,8% vs 24,7%
- Flexibility for EPO adjustment, and evaluation of response not only at W24

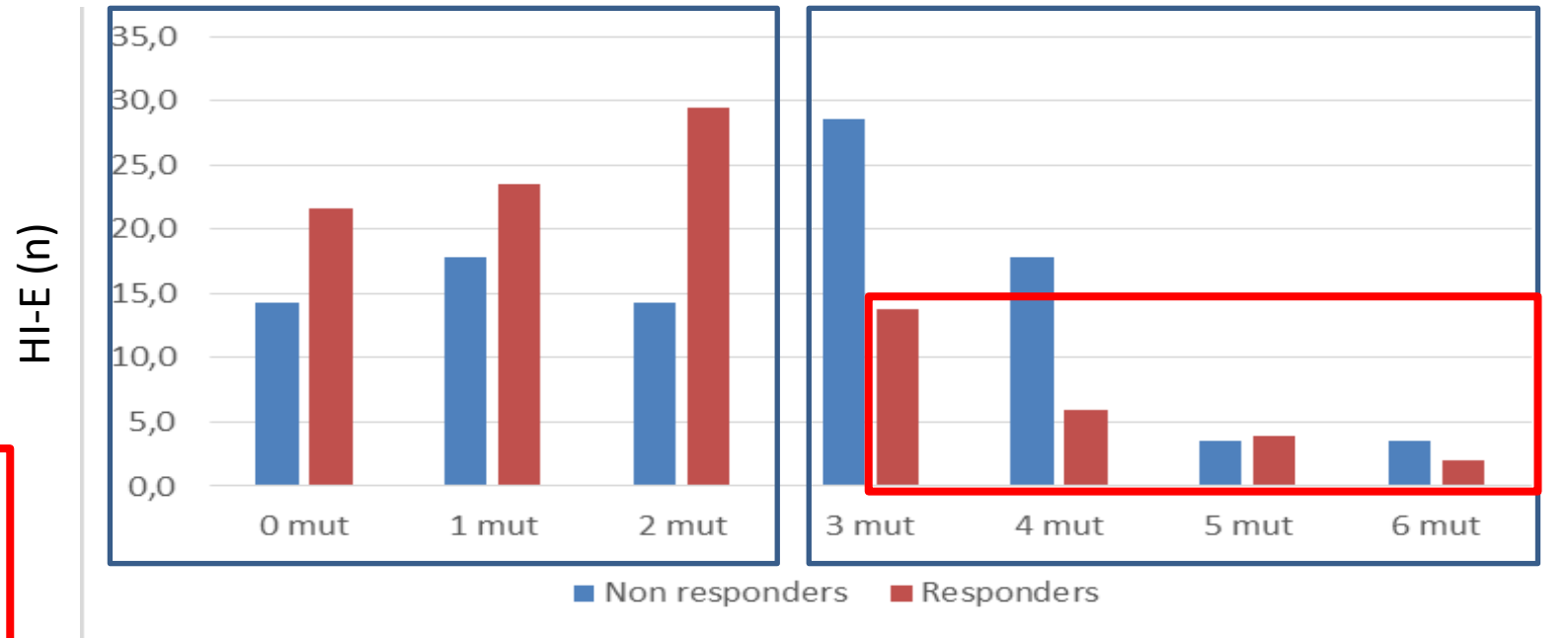
## ARCADE

- Darbepoietin 500 $\mu$ g/3w (after 48w: Darbe 500 $\mu$ g/2w): Endpoint ER at W24
- IPSS int-1: 57%
- rate of previous transfusions (27%)
- ER: 14,7%
- RBC transfusions reduction at W24: 59% vs 36,1%
- Stop of darbepoietin whenever Hb reached 12g/l

EPO alfa: AMM en Europe en 2017: 450IU/kg/semaine  
Pour SMD de bas risque avec Hb  $\leq 10$ g/dl et sEPO  $< 200$  IU/L

# Moins bonne réponse lorsque plus de 2 mutations géniques

N mutations	HI-E (%)
0	73
1	71
2	79
3	47
4	38



Presence >2 mutations prédit une réponse HI-E moins bonne aux ASE  
≤2 mutations: 74% vs > 2 mutations: 46% (p=0.01)



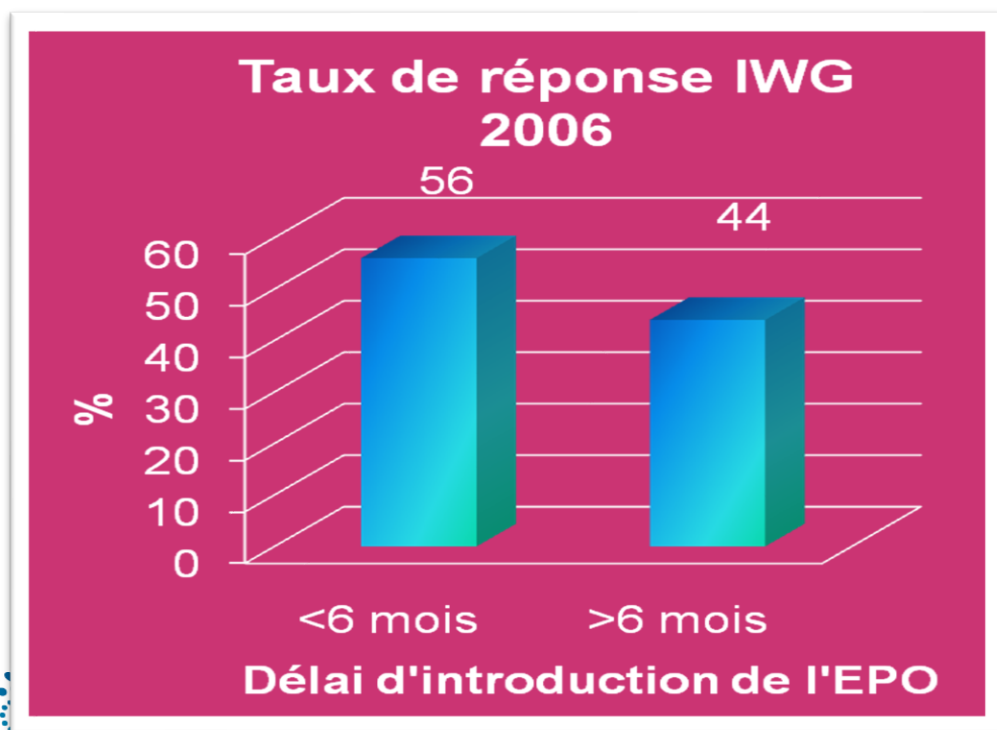
# QUAND TRAITER ?



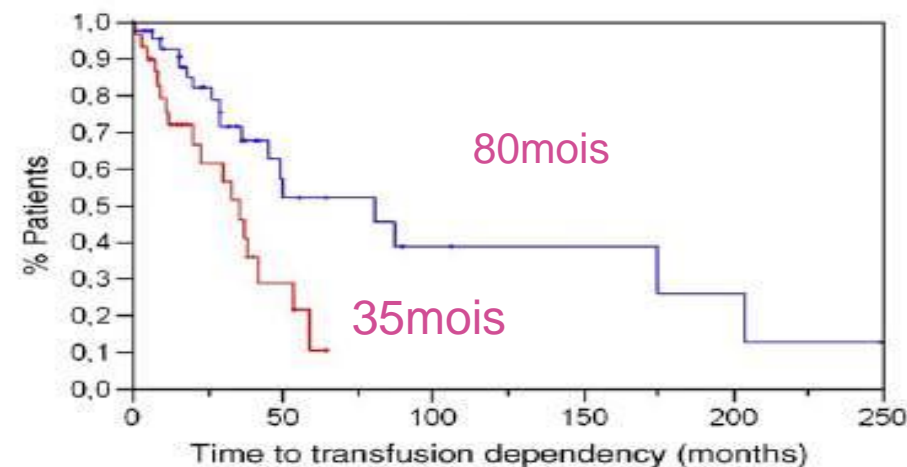


# Traiter le plus tôt possible ?

Meilleur taux de réponse et plus longue durée d'indépendance transfusionnelle



Temps d'indépendance transfusionnelle chez patients non transfusés en CG auparavant



Délai d'intro EPO

< 6 mois

> 6 mois

— Patients

webinars

Log rank, p=0.07

S. Park, Leuk Res 2010

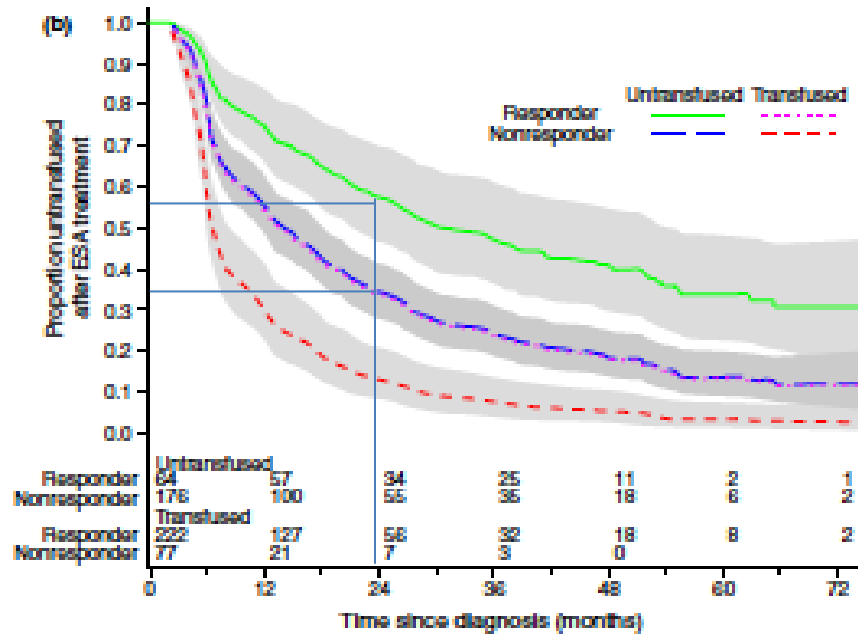
EuroBloodNet



OR 1.6 [1-2.5], p=0.04



# Patients débutant les ASE avant les transfusions: besoin de transfusions plus tardif



Garelius H et al.:  
*J Int Med* 2016

2y indépendance transfusionnelle 58% vs 38% pour les non transfusés, vs transfusés

**ESSAI DE PHASE III PROSPECTIF GFM-EPO-PRETAR**

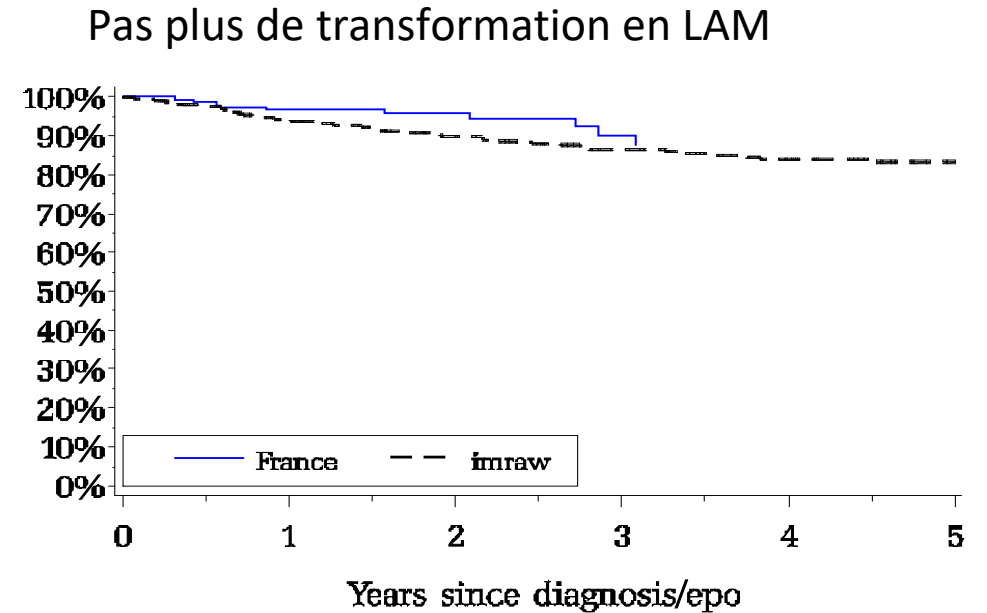
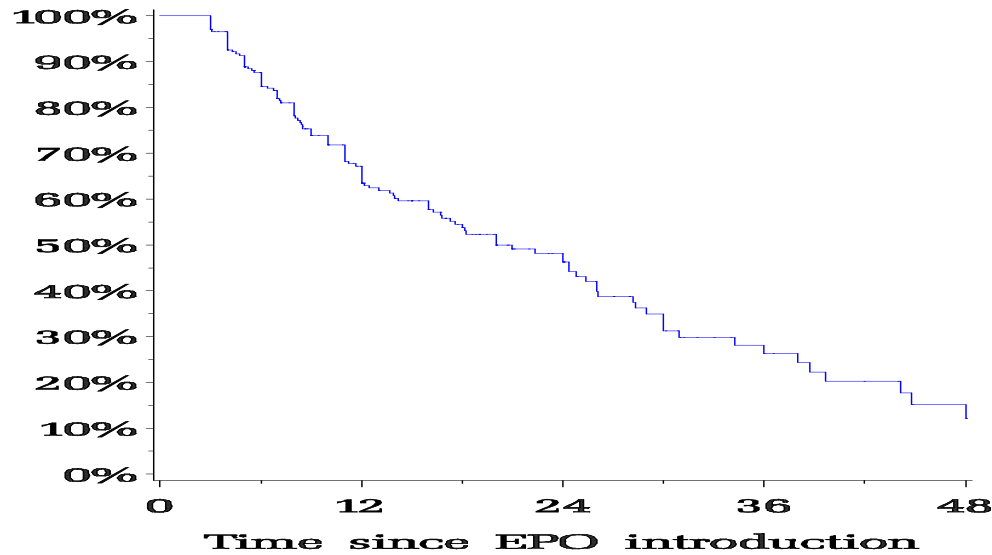


# COMBIEN DE TEMPS ?



# Durée de réponse à l'EPO (IWG 2000)

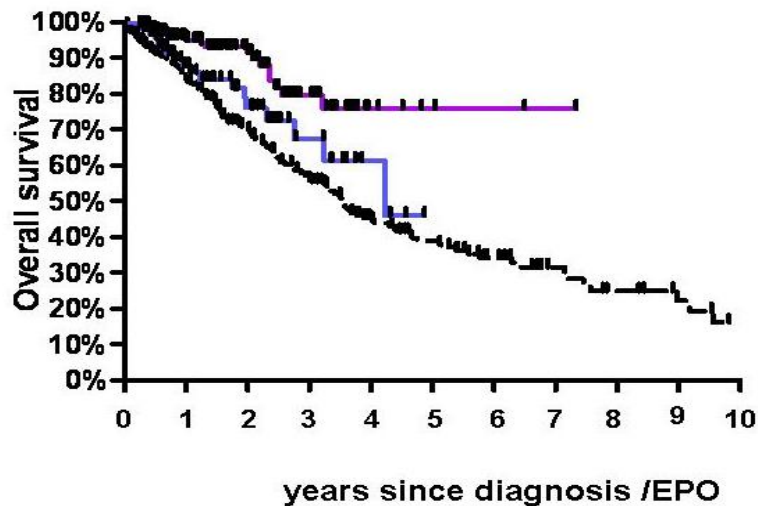
## Médiane 20 mois (environ 2 ans)



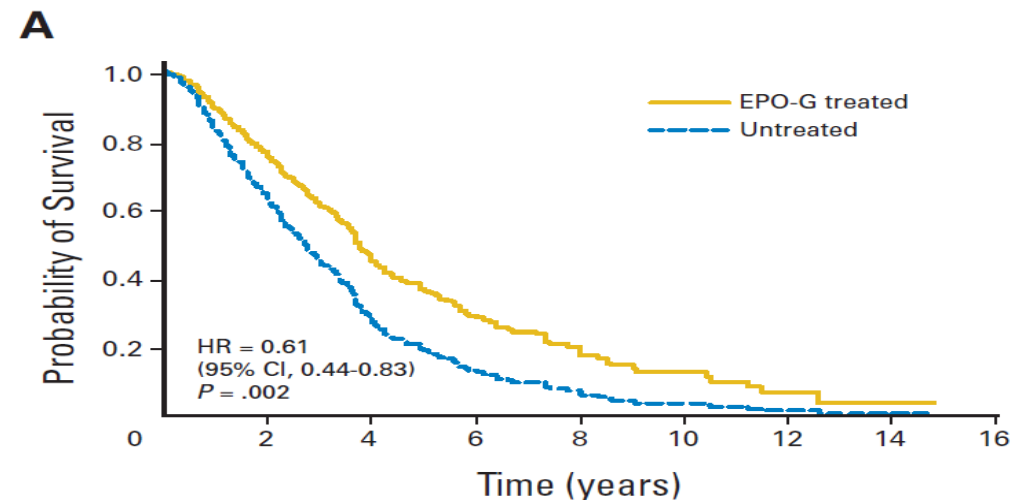
- Perte de réponse : 50%
- Transformation : 7%
- Progression SMD : 32%
- Cause inconnue : 61%

(série GFM 403 patients, S. Park, S.Grabar, C.Kelaidi et al, Blood 2008)

# AVANTAGE DE Survie en fonction de la réponse

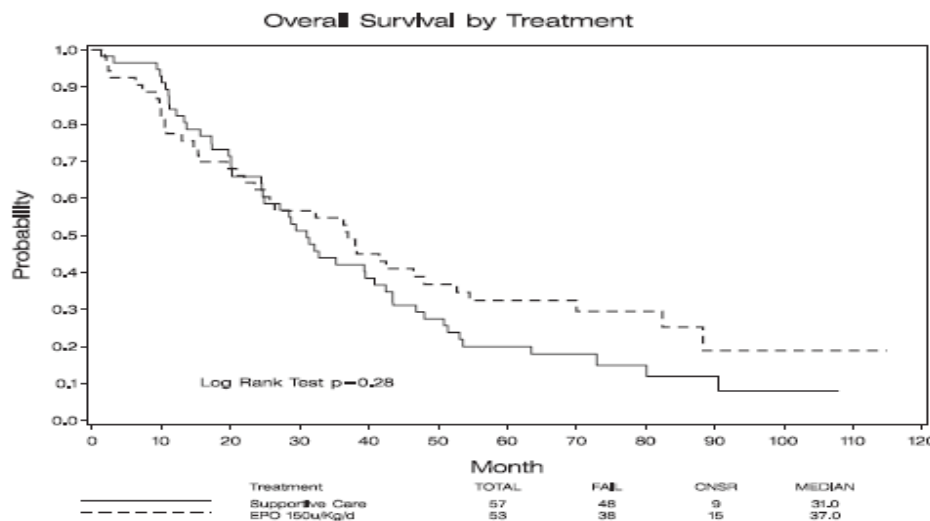


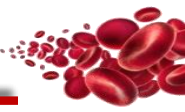
$p < 0.0001$



Jadersten, JCO 2008

S. Park, S.Grabar, C.Kelaidi et al, Blood 2008





# EN CAS DE NON REPONSE QUE FAIRE?

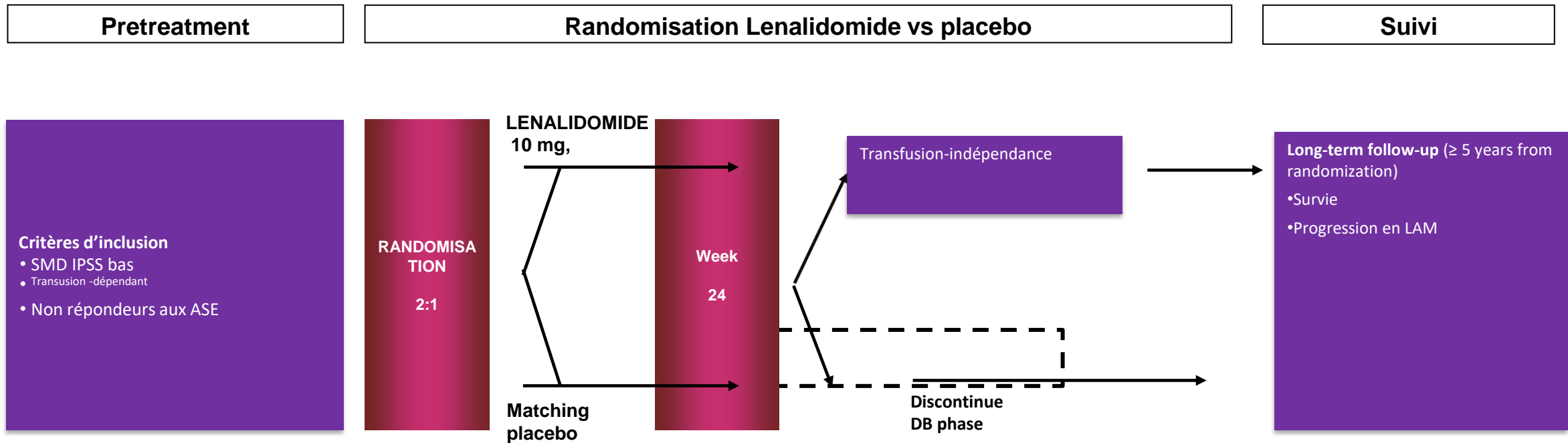


## Si perte de réponse ou échec : autres traitements que les ASE

- **Revlimid** (OR 46%, *Raza Blood 2008*) +/- EPO
  - Synergie lénalidomide+ASE: récupération d'une réponse au lénalidomide après ajout des ASE dans les 5q- ( *Park et al, Leukemia 2010*)
  - Synergie biologique avec recrutement des rafts lipidiques contenant les récepteurs à l'EPO sur les précurseurs érythroïdes par le lénalidomide avec meilleure signalisation EPO (List et al, ASH 2014)
- **Vidaza** (44 à 56%, *Lyons abs Blood 2007*) +/-EPO ?



# 1. Revlimid, lenalidomide, essai randomisé (V. Santini et al, ASH 2014)



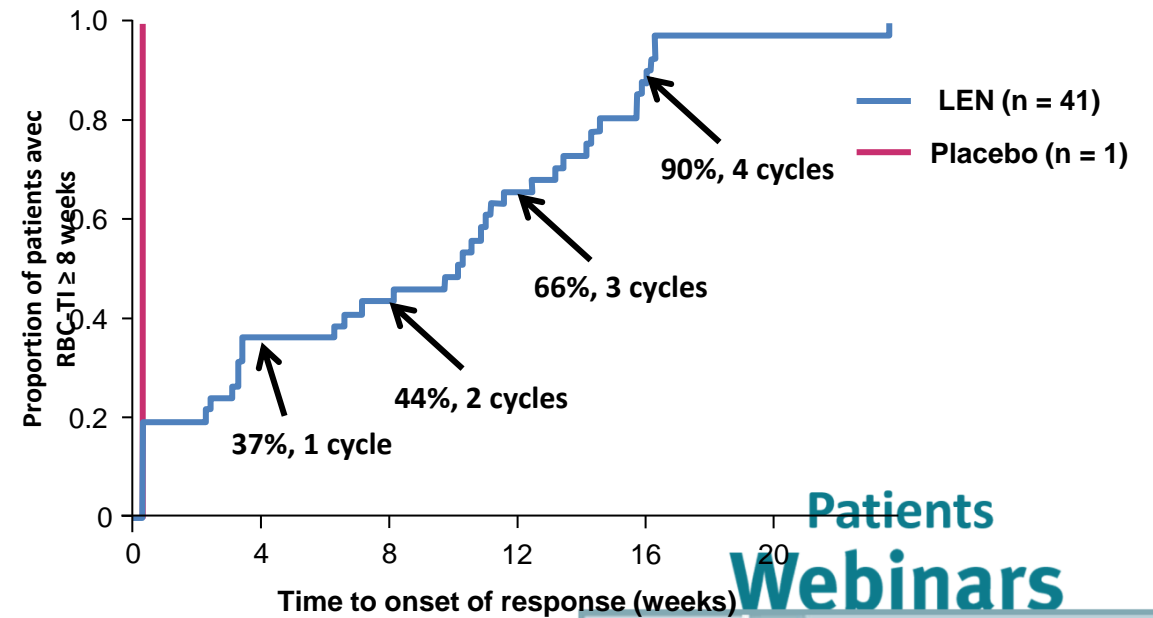
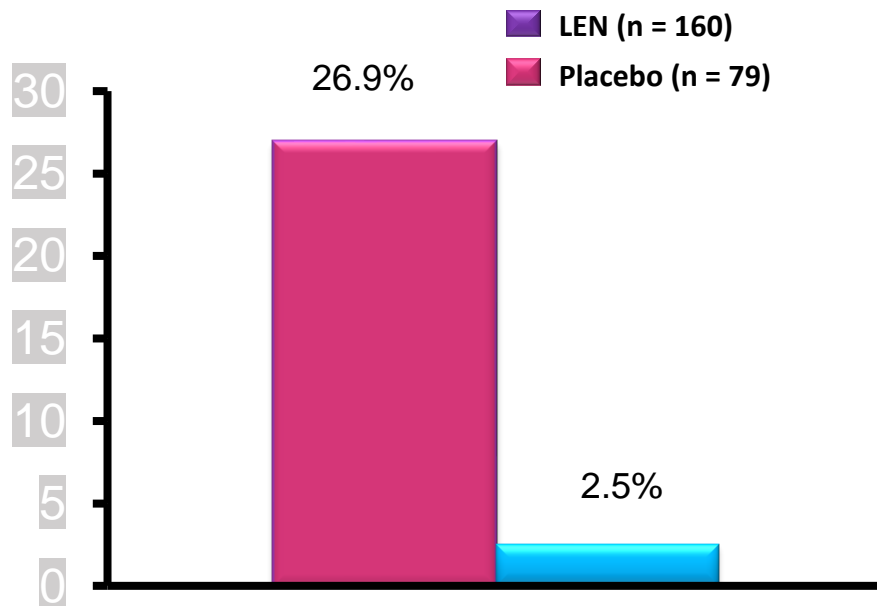




# MDS-005: ESSAI RANDOMISE LENALIDOMIDE vs PLACEBO

## RBC-TI $\geq$ 8 semaines

Plus de patients indépendants des transfusion  
( $P < 0.001$ )



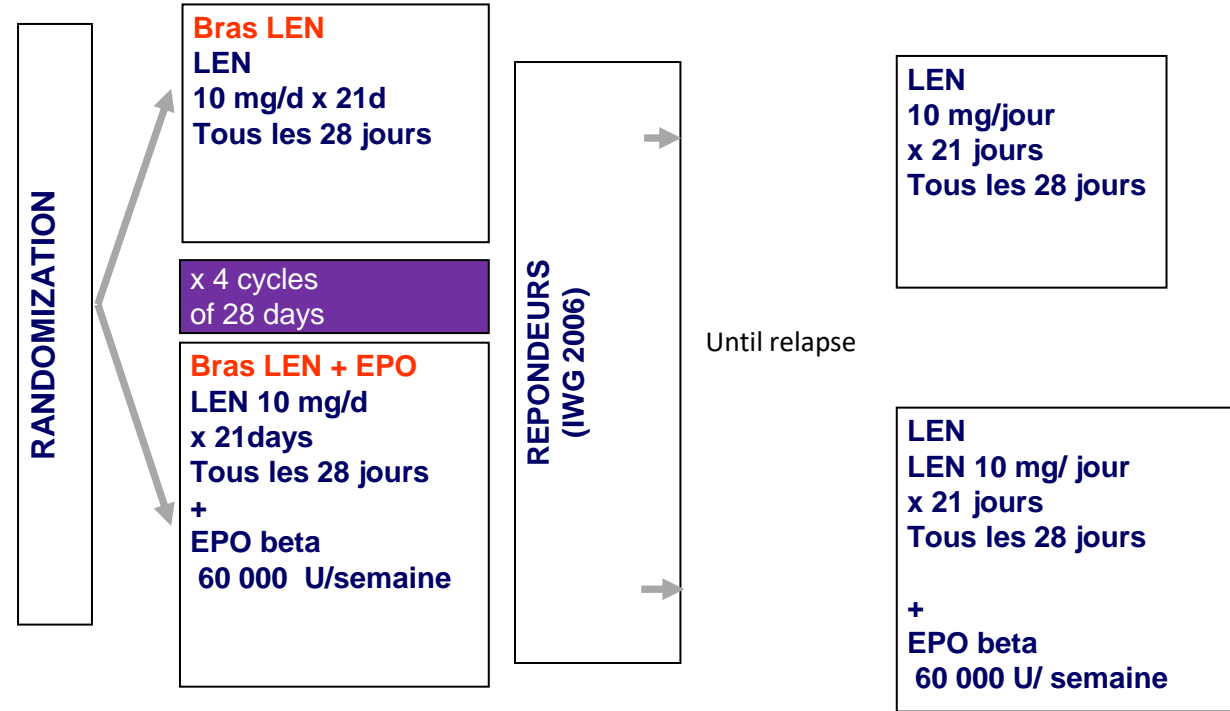


# GFM Len-Epo 2008



**INCLUSION CRITERIA**

Lower risk MDS  
 Low and Int-1 IPSS  
 - avecout del 5q  
 Transfusion dependency  
 ≥ 4 RBC units during 8 wks before randomization  
 ESA failure  
 ≥ 12 consecutive wks  
 ≥ 60 000 UI or 250µg /w  
 or relapse after ESA response



Evaluation after the 4<sup>th</sup> cycle (primary end point)



# Réponse érythroïde et RBC-TI (n=129)

	LEN + EPO N = 65	LEN N = 64	
Réponse érythroïde (IWG 2006)	40 %	23.4 %	RR1.7 p= 0.043
RBC - Transfusion independance	24.6 %	14.1 %	RR1.7 p= 0.13

## 2. Agents hypométhylants: azacytidine



Drug	trial name	type of trial	pts	response	reference
AZA+EPO 5days	NMDSG08A	phase II randomized trial	30 LR MDS ESA resistant or TD	<b>23% and 7% of RR</b> in AZA vs AZA+EPO arms	Tobiasson Blood Cancer J 2014
AZA +EPO vs AZA 5 days SC	AZA EPO	phase II randomized trial	98 LR MDS	TI <b>16,3% vs 14,3%</b> , HI-E 34,7% vs 24,5% in AZA+EPO vs AZA , p=0,38	Thepot et al, Hematologica 2016
Azacitidine or decitabine 3 days	US MDS	Bayesian responseadaptive design	113 LR MDS or MDS/MPN	TI <b>32% (DEC) vs 16%</b> (AZA), p=0,2	Jabbour et al, Blood 2017
CC-486 21 days/28d vs placebo		phase III	216 LR MDS RCB TD anemia and thrombopenia	<b>31% vs 11%</b> RBC TI (p=0,0002); HI-E 23,4% vs 4,6% (p< 0,0001), grade 3-4 infections in 43% vs 27,5%	Garcia-Manero et al, JCO 2021



I  
 I  
 f  
 c  
 N  
 H  
 C

ents  
 inars



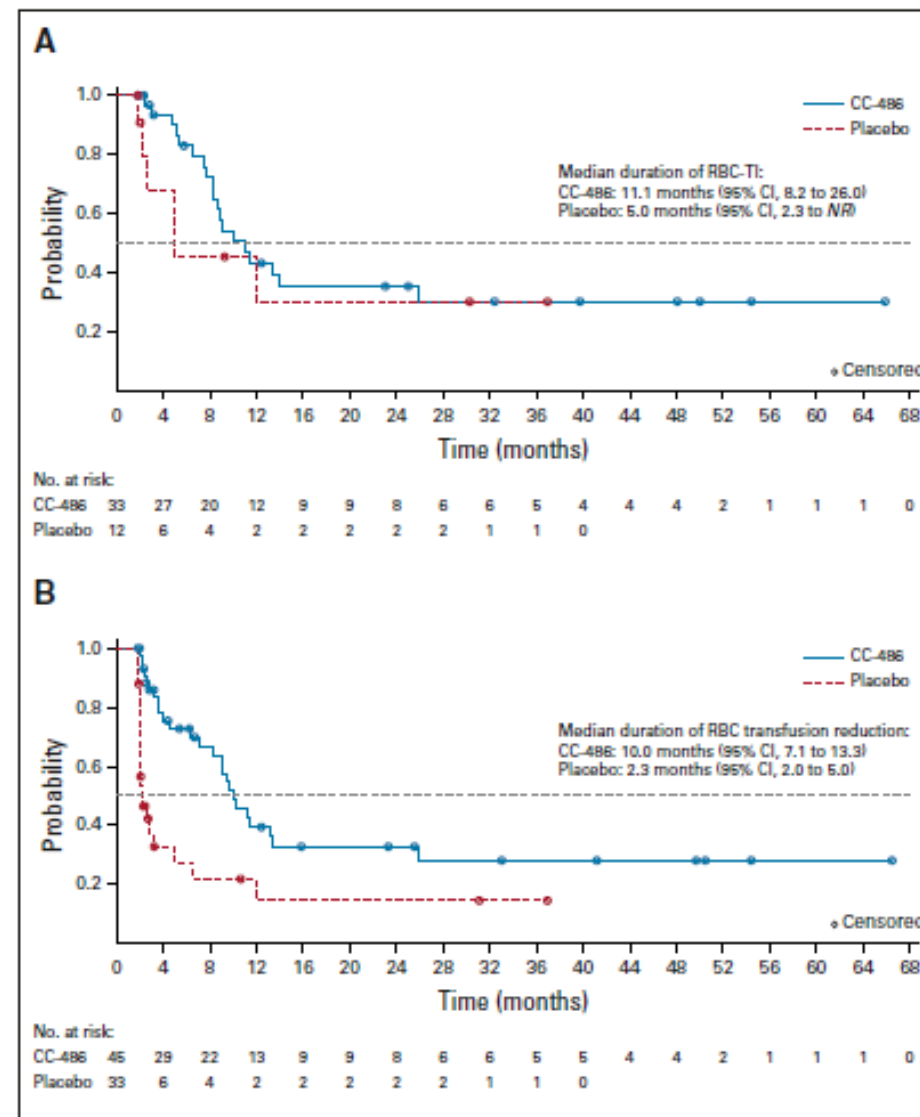
# Oral azacytidine: CC-486



Characteristic	CC-486 (n = 107)	Placebo (n = 109)	Total (N = 216)
Age, years, median (range)	74.0 (30-89)	73.0 (44-88)	74.0 (30-89)
Age ≥ 65 years, n (%)	91 (85.0)	95 (87.2)	186 (86.1)
Sex, n (%)			
Male	79 (73.8)	79 (72.5)	158 (73.1)
Female	28 (26.2)	30 (27.5)	58 (26.9)
WHO 2008 MDS classification, n (%)			
RCMD	80 (74.8)	73 (67.0)	153 (70.8)
RAEB-1	17 (15.9)	29 (26.6)	46 (21.3)
RA	4 (3.7)	3 (2.8)	7 (3.2)
RARS	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (2.3)
MDS-U	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (1.9)
RT	1 (0.9)*	0 (0.0)	1 (0.5)
IPSS risk, n (%)			
Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intermediate-1	106 (99.1)	109 (100)	215 (99.5)
Intermediate-2	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
High	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IPSS-R risk, n (%)			
Very low (≤ 1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Low (> 1.5-3)	24 (22.4)	21 (19.3)	45 (20.8)
Intermediate (> 3-4.5)	51 (47.7)	48 (44.0)	99 (45.8)
High (> 4.5-6)	27 (25.2)	33 (30.3)	60 (27.8)
Very high (> 6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Missing	4 (3.7)	7 (6.4)	11 (5.1)
IPSS cytogenetic risk, n (%)			
Good	87 (81.3)	90 (82.6)	177 (81.9)
Intermediate	17 (15.9)	14 (12.8)	31 (14.4)
Missing <sup>b</sup>	3 (2.8)	5 (4.6)	8 (3.7)
IPSS-R cytogenetic risk, n (%)			
Very good	2 (1.9)	3 (2.8)	5 (2.3)
Good	86 (80.4)	89 (81.7)	175 (81.0)
Intermediate	16 (15.0)	11 (10.1)	27 (12.5)
Missing <sup>b</sup>	3 (2.8)	6 (5.5)	9 (4.2)
Gene mutations, <sup>c</sup> n (%)	n = 102	n = 102	n = 204
ASXL1	29 (28.4)	39 (38.2)	68 (33.3)
TET2	21 (20.6)	23 (22.5)	44 (21.6)
RUNX1	10 (9.8)	23 (22.5)	33 (16.2)
U2AF1	18 (17.6)	15 (14.7)	33 (16.2)
SRSF2	14 (13.7)	16 (15.7)	30 (14.7)
DNMT3A	10 (9.8)	15 (14.7)	25 (12.3)
Months since MDS diagnosis, median (range)	18.9 (0.9-153)	16.1 (0.4-381)	17.5 (0.4-381)
Platelet transfusion-dependent, <sup>d</sup> n (%)	30 (28.0)	35 (32.1)	65 (30.1)
RBC transfusion requirement per 28 days, <sup>e</sup> units, median (range)	3.3 (1.3-10.0)	3.3 (1.3-9.5)	3.3 (1.3-10.0)

**RBC-TI 31% vs 11% (p=0,0002)**

**But more early deaths due to infections**

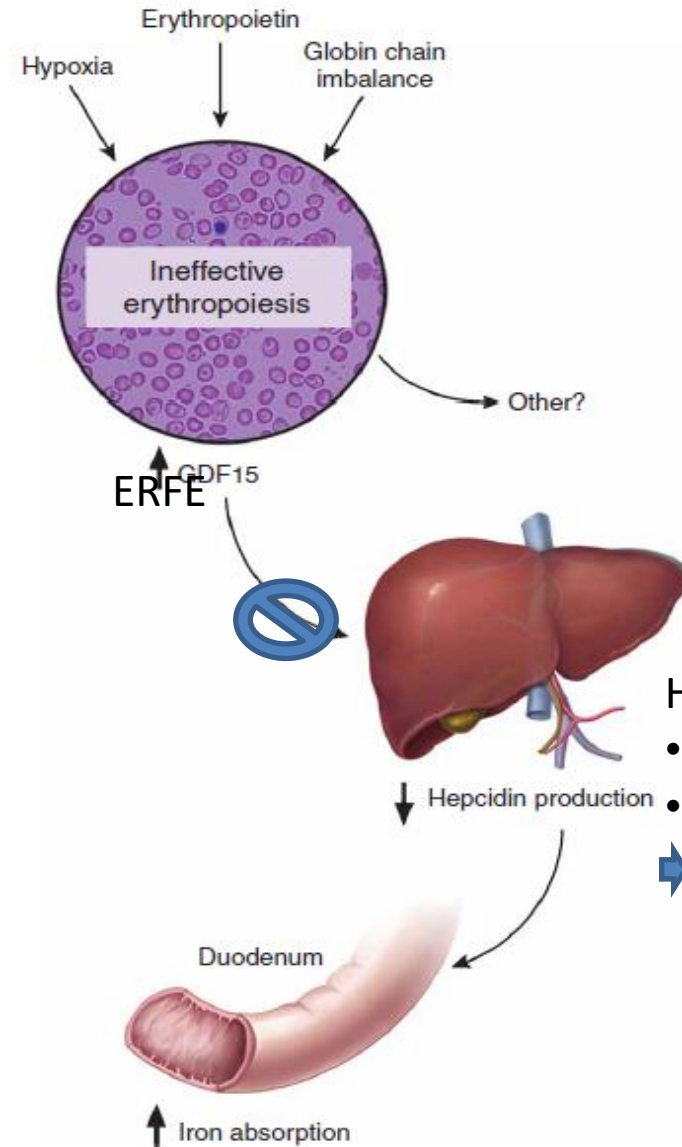
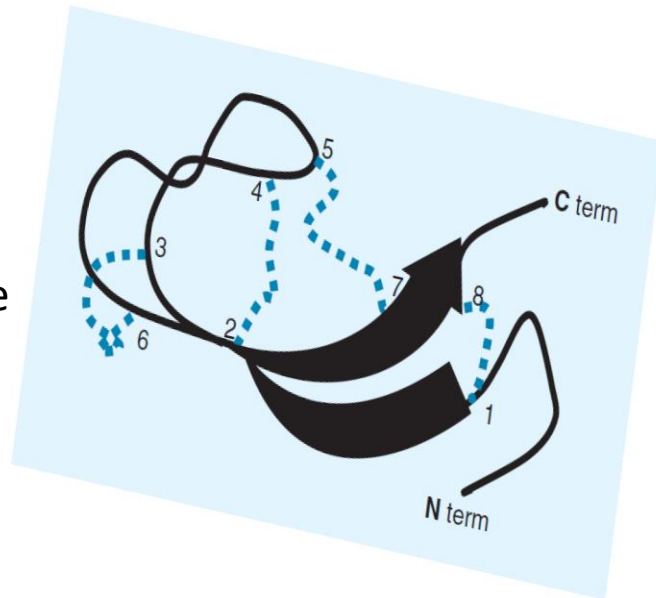


1  
1  
1  
f  
c  
N  
T  
C

# 3. Hepcidine



25 AA peptid  
4 disulfur bonds  
Stable Tertiary structure



Hepcidine:

- Robinet de l'entrée de fer
- Abaissé ds dyserythropoïèse

➡ surcharge en fer

Tanno et al, Nat Med 2007  
Kautz L, Ganz T., Nat Genet 2014  
Bondu et al, Sci T Med 2019

# Hepcidine abaissée dans les SMD sidéroblastiques



Bondu et al, Sci T Med 2019

	RA (n = 31)	RARS (n = 9)	RCMD (n = 19)	RAEB (n = 32)	5q- syndrome (n = 7)	CMML (n = 7)	Unclass (n = 8)	P <sup>a</sup>
Age (years)	75.8±10.3	73.4±7.7	73.7±7.1	70.2±7.6	71.4±12.0	73.0±8.2	67.1±13.0	0.163
Male sex (%)	61.3	44.4	73.7	78.1	57.1	85.7	62.5	0.397
CRP* (mg/l)	2.09 (1.07–4.10)	1.46 (0.36–5.56)	3.30 (1.37–7.97)	9.13 (5.41–15.39)	2.21 (0.53–9.13)	5.03 (0.19–129.90)	10.77 (5.16–22.48)	0.008
Ferritin* (µg/l)	368 (231–586)	725 (403–1305)	420 (230–768)	661 (461–947)	1364 (233–8001)	289 (130–646)	580 (135–2493)	0.104
Hepcidin* (nmol/l)	3.46 (2.06–5.81)	1.43 (0.51–4.03)	3.83 (1.85–7.96)	11.31 (7.38–17.32)	6.62 (1.26–34.84)	10.04 (2.10–48.00)	6.06 (1.18–31.27)	0.003
Hepcidin/Ferritin* Ratio (nmol/µg×1000)	9.39 (5.72–15.41)	1.97 (0.86–4.52)	9.13 (3.97–20.95)	16.69 (9.73–28.63)	4.85 (2.63–8.96)	34.68 (6.10–197.22)	10.45 (2.63– 41.45)	0.003
Hb (g/dl)	10.62±2.08	10.18±1.00	10.31±1.40	9.07±1.24	10.90±2.30	9.44±1.39	10.39±1.87	0.008
Platelet count (n. cell×10 <sup>9</sup> /l)	165.35±99.01	411.78±283.70	270.84±641.14	91.53±66.38	122.57±71.82	82.57±63.47	35.86±32.58	0.051
LDH* (U/l)	321 (258–399)	304 (255–362)	371.85 (284–488)	280 (227–346)	283 (243–329)	403 (156–1042)	430 (128–1441)	0.393
NTBI (µM)	0.01±1.15	1.59±1.96	-0.32±1.25	0.03±1.55	0.65±1.82	0.19±1.24	0.60±1.92	0.058
s-Iron (µg/dl)	117±53	153±69	117±55	131±64	159±67	126±55	114±43	0.441
s-Transferrin (g/l)	212±38	180±29	209±46	191±38	191±41	209±28	203±50	0.219
Transferrin saturation (%)	41.7±23.4	68.4±28.6	44.4±23.9	51.9±28.2	71.7±35.2	48.9±26.9	45.7±26.1	0.048
GDF-15* (pg/ml)	3852 (2608–5687)	4793 (2144–10714)	4630 (2408–8904)	4846 (3284–7151)	5636 (1905–16677)	3938 (2225–6972)	3971 (1161–13585)	0.976
EPO* (U/l)	37.50 (14.56–96.54)	134.24 (51.61–349.15)	82.62 (35.96–189.62)	232.87 (149.55–362.64)	187.82 (46.04–766.24)	88.46 (17.75–440.76)	83.89 (11.29–623.34)	0.011
IPSS (%)								
low	63.0	100.0	61.1	0.0	85.7	50.0	33.3	
int-1	33.3	0.0	38.9	34.5	14.3	33.3	33.3	
int-2	3.7	0.0	0.0	51.7	0.0	16.7	33.3	<0.001
high	0.0	0.0	0.0	13.8	0.0	0.0	0.0	
Transfused patients (%)	29.6	33.3	27.8	56.3	33.3	57.1	50.0	0.303

<sup>a</sup>: by Analysis of Variance (ANOVA) or by  $\chi^2$ -analysis, when indicated.

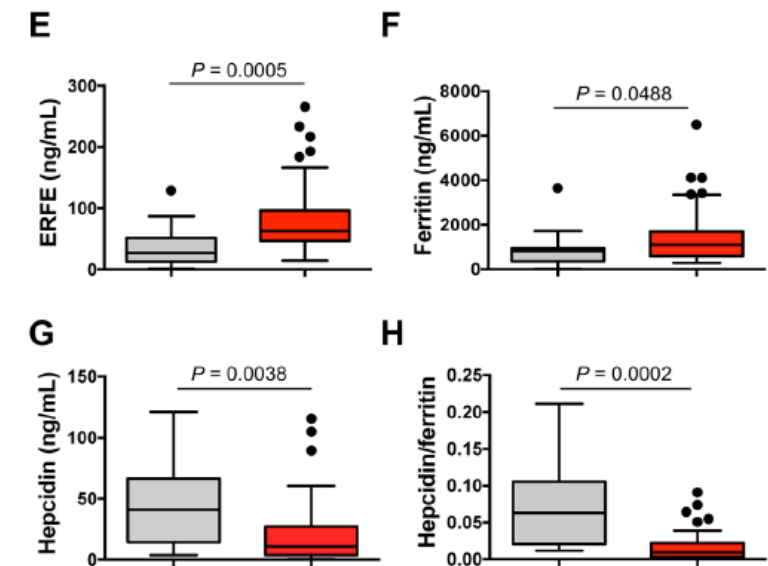
\*: variables not normally distributed are expressed as geometric means with 95% CIs.

doi:10.1371/journal.pone.0023109.t002

Santini et al, Plos One 2011

	Controls (n = 54)	MDS (n = 113)	P
Age (years)	34.8±15.8	72.8±9.2	<0.001
Male sex (%)	61.1	68.1	0.370
CRP (mg/l)	1.07 (0.93–1.23)	3.81(2.71–5.36)	<0.001
Ferritin* (µg/l)	79 (64–97)	515 (407–652)	<0.001
Hepcidin* (nM/l)	4.20 (3.53–5.00)	5.31 (3.98–7.08)	0.288
Hepcidin/Ferritin Ratio*	52.94 (43.57–64.33)	10.10 (7.53–13.53)	<0.001
s-Iron (µg/dl)	100±28	127±59	<0.001
s-Transferrin (g/l)	2.51±0.37	2.01±0.40	<0.001
Transferrin Saturation (%)	28.9±9.1	49.8±27.4	<0.001

## Validation cohort







# Ratio hepcidine/ferritin bas prédit une moins bonne réponse aux ASE

**Table 2A.** Baseline biological markers associated with response to erythropoiesis-stimulating agents.

Variables	Responders n=33	Non-responders n=37	Univariate analysis (P)
Hb level ng/mL, mean	9.4	9.4	0.37
sEPO level IU/L, mean	65.5	117	0.001
Ferritin (ng/mL), mean	613	618	0.62
Transferrin saturation (%), mean	36.2	50.7	0.04
Hepcidin (ng/mL), mean	39.3	30.2	0.45
Hepcidin/ferritin (x100), mean	9	6	0.04
Patients with hepcidin:ferritin ≤9; n (%)	15 (45%)	27 (73%)	0.006
GDF-15 (pg/mL) mean	1822	2180	0.47
Patients with GDF-15 >2000 pg/mL; n (%)	11 (33%)	20 (54%)	0.046
Ogata score, mean	1.26	1.57	0.4
RED score at T0, mean	4.9	6.2	0.05
Patients with RED score >4; n (%)	15 (45%)	23 (62%)	0.029
RED score+ Ogata score, mean	6.5	7.6	0.15
Patients with >2 mutations; n (%)	7 (21%)	25 (67%)	0.37

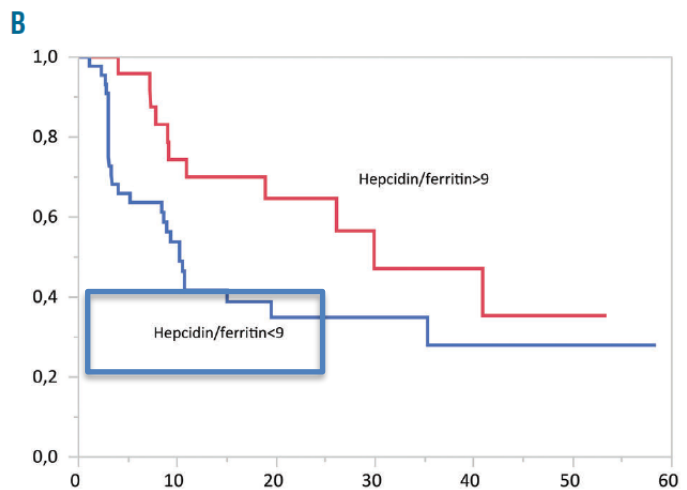
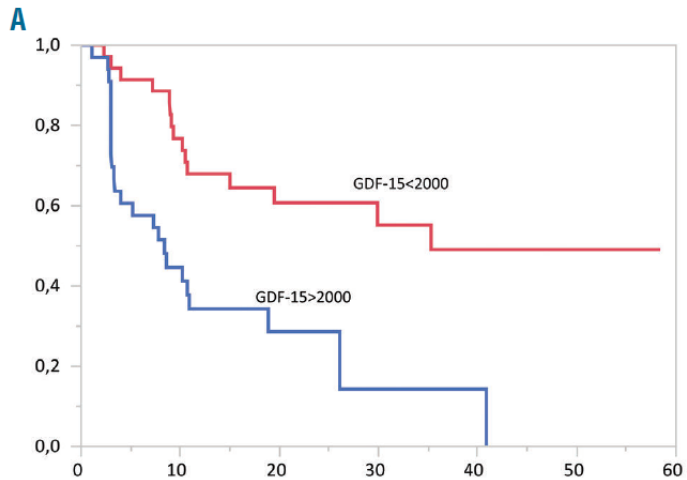
**Table 2B.** Multivariate analysis of predictors of erythroid hematologic improvement (HI-E) to erythropoiesis-stimulating agents.

Variables	OR (95%CI)	P	
Hepcidin/ferritin (x100)	>9 ≤9 (ref)	4.44 [1.23-18.2] 1.00	0.02
GDF-15 (pg/mL)	≤2000 >2000 (ref)	2.86 [0.80-11.6] 1.00	0.11
RED score at T0	≤4 >4 (ref)	4.02 [1.0-22.7] 1	0.05

Hb: hemoglobin; sEPO: serum erythropoietin; GDF-15: growth-differentiation factor-15; T0: baseline.



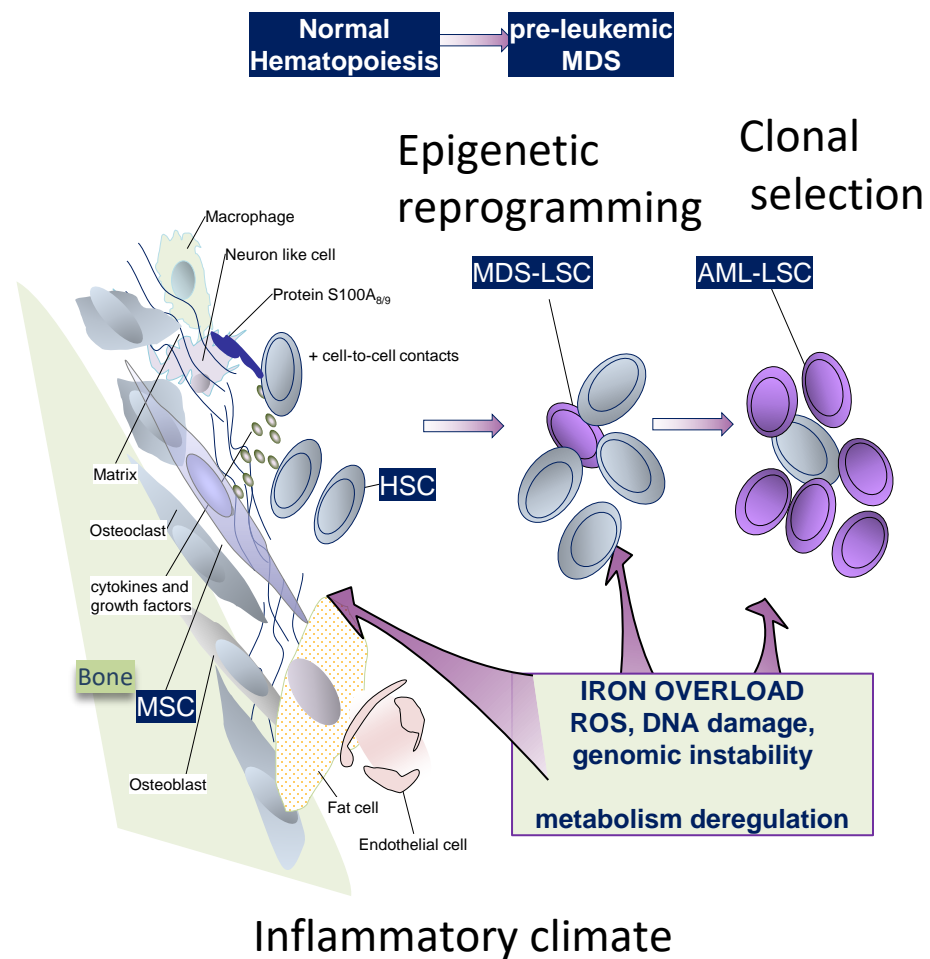
# Le ratio hepcidin/ferritin bas prédit une réponse plus courte aux ASE



**Table 3.** Multivariate analysis of predictors of duration of response to erythropoiesis-stimulating agents.

Variables	Threshold values	HR on duration of response ESA (95% CI)	<i>P</i>
Hepcidin:ferritin (x100)	≤9	2.46 [1.23-5.30]	0.01
	>9 (ref)	1.00	
GDF-15 (pg/mL)	>2000	3.47 [1.74-7.21]	0.0004
	≤2000 (ref)	1.00	
IPSS	Intermediate	1.73 [0.90-3.33]	0.09
	Low (ref)	1.00	

GDF-15: growth-differentiation factor-15; IPSS: International Prognosis Scoring System.



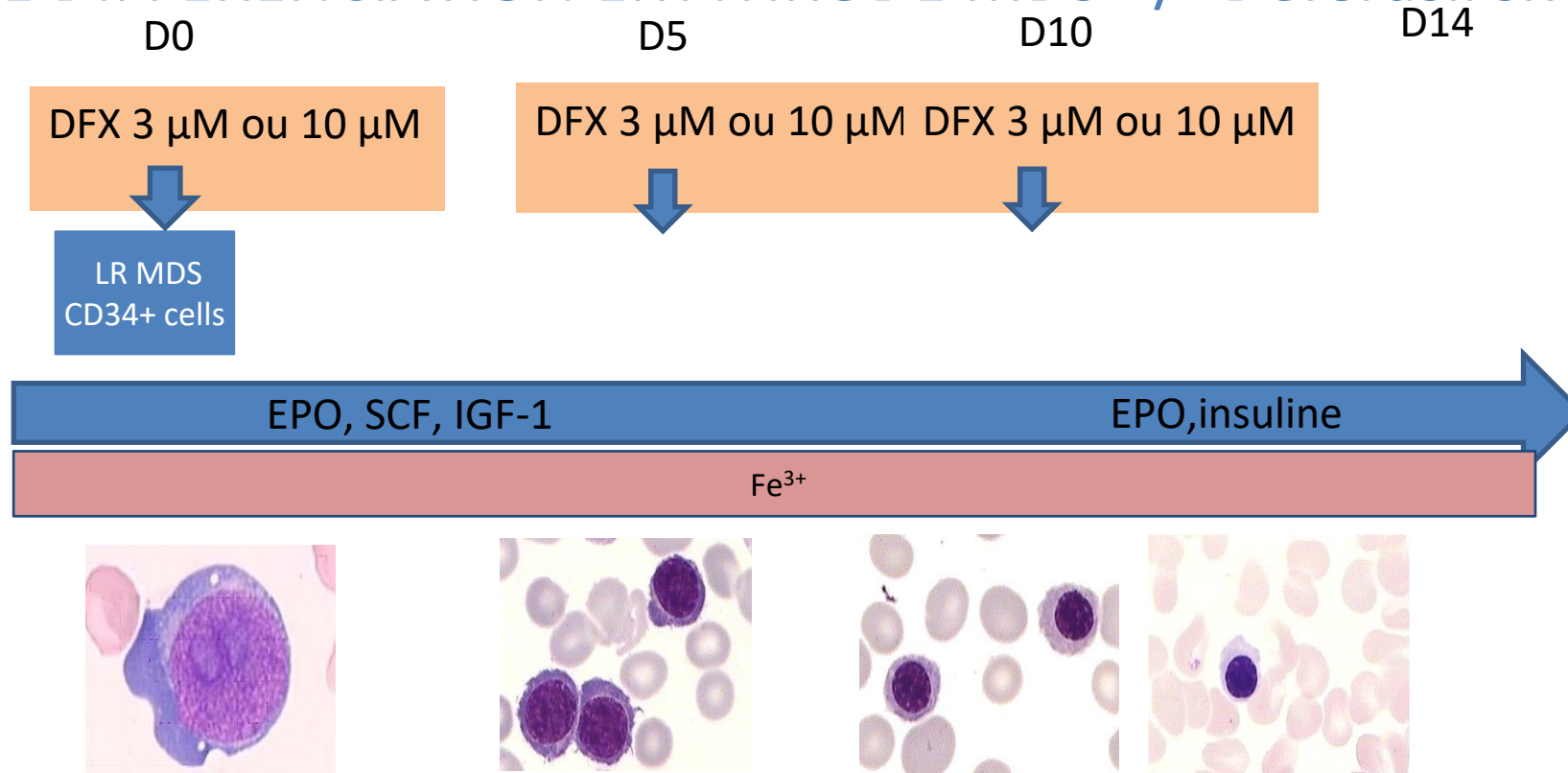
- Dans le sang MDS, il y a un excès de ROS et une régulation négative du GSH, et dans la moelle osseuse, il y a un excès de dommages à l'ADN.
- Le MDS entraîne des dommages à l'ADN chez les souris NHD13.
- La surcharge en fer affecte la viabilité cellulaire des CSH et des CSM dans les MDS avec des niveaux accrus de ROS, stimulé p38MAPK, p53.
- La surcharge en fer entrave la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes (BFU-E) chez les patients atteints de SMD, amélioration au cours de la chélation du fer.
- Le fer libre catalyse les dommages oxydatifs in vitro sur les cellules stromales mésenchymateuses en atténuant l'hématopoïèse.

Okabe H, et al. *Eur J Haematol* 2014  
 Zhang Y, et al. *PLoS One*. 2015;10:e0120219.  
 Chung JY, et al. *Leuk Res*. 2014;38:95-102  
 Lu et al, *Eur J Haematol* 2013  
 Ghoti H, et al. *Eur J Haematol*. 2007;79:463-7;  
 Novotna B, et al. *Leuk Res*. 2009;33:340-3;  
 Hartmann J, et al. *Leuk Res*. 2013;37:327-32.

# La chélation du fer peut-elle améliorer l'érythropoïèse ?



## MODÈLE DE DIFFÉRENCIATION ÉRYTHROÏDE MDS +/- Deferasirox (DFX)



- Cinétique de croissance
- Test d'apoptose
- Cycle cellulaire
- Différenciation érythroïde par cytométrie en flux et cytopspin
- Propriétés clonogéniques

Stress oxydatif

Voies de prolifération  
(AKT, ERK, NFKB)

Patients

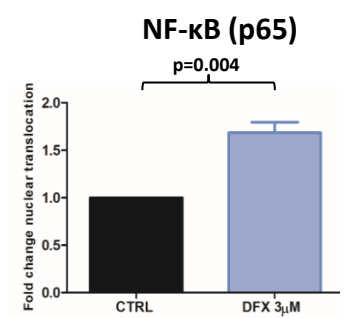
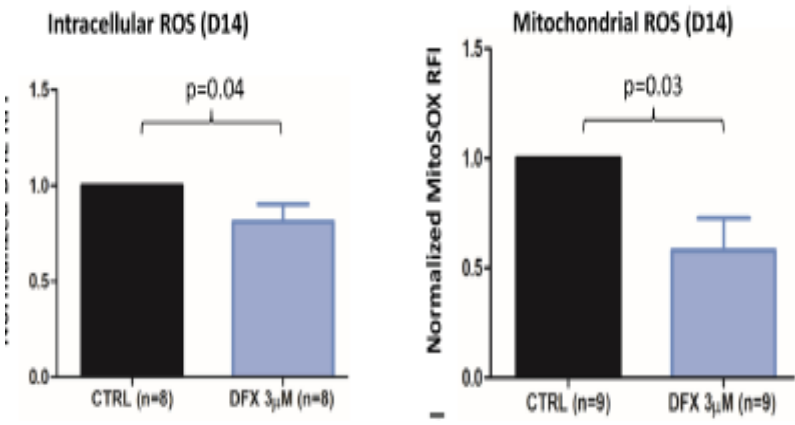
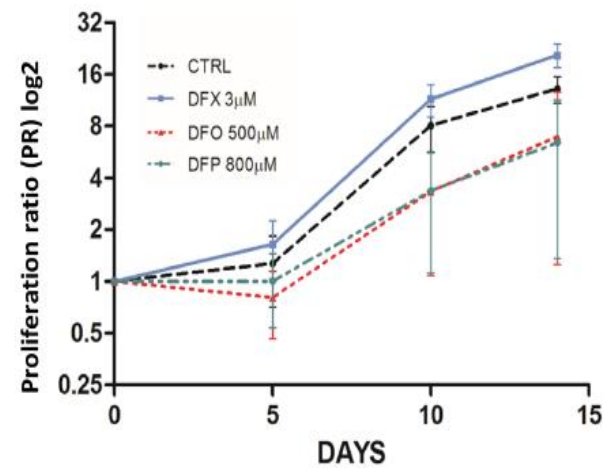
Webinars



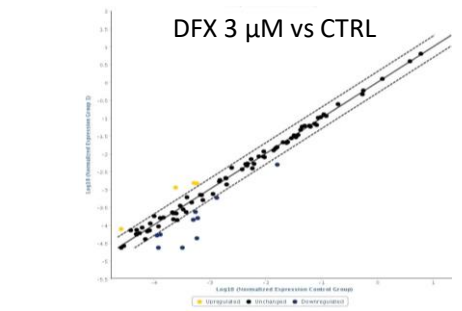
# La modulation du fer par le déférasirox impacte ROS et NF-KB

- De faibles doses de DFX provoquent une prolifération de progéniteurs érythroïdes.
- Le DFX à faible dose atténue les ROS.
- Le DFX à faible dose active la voie NF-κB dans les précurseurs érythroïdes déclenchant des signaux anti-apoptotiques et anti-inflammatoires.

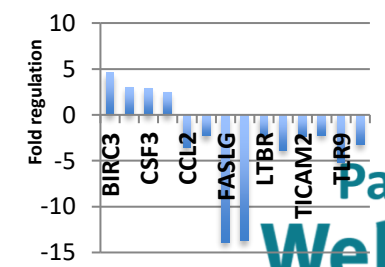
## Proliferative effect specific of DFX



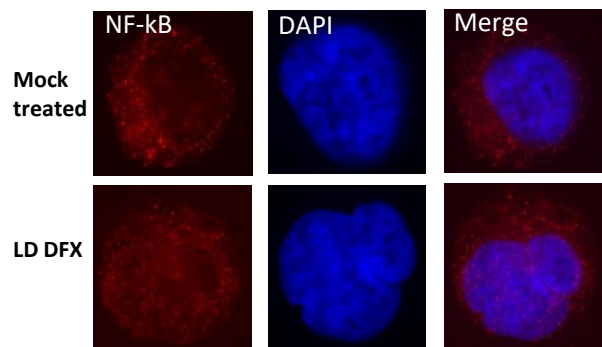
## NFκB target genes PCR arrays (n=5)



- 4 up-regulated genes
- 10 under-expressed genes

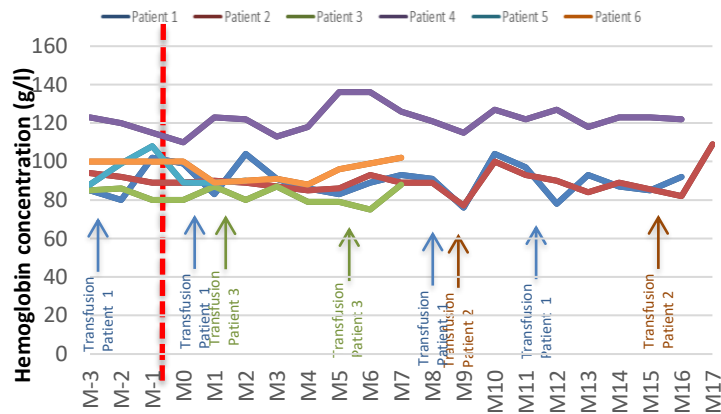
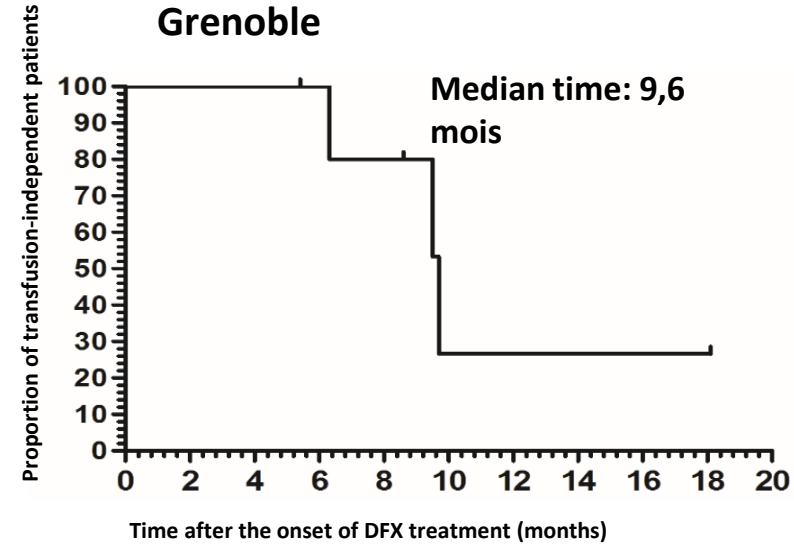
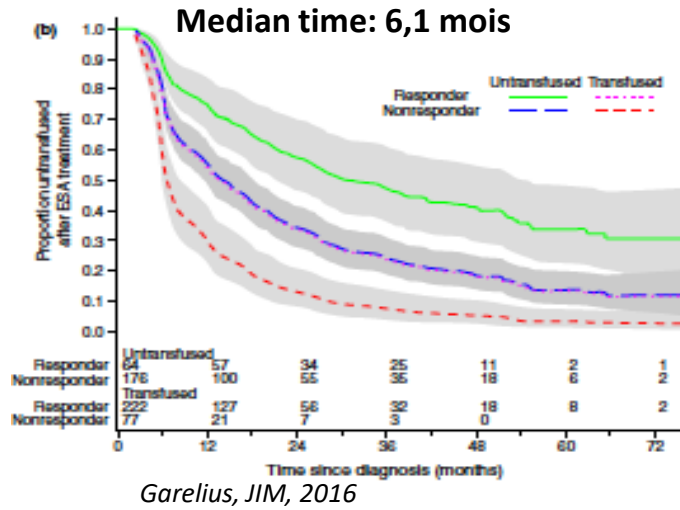


- Anti-apoptotic signal (BIRC3, FASLG)
- Anti-inflammatory signal (TLR4, TLR9, LTBR, TICAM2)





## NCT03387475



**LODEFI trial in France , PI: S. PARK**  
EudraCT n°2017-001258-33,



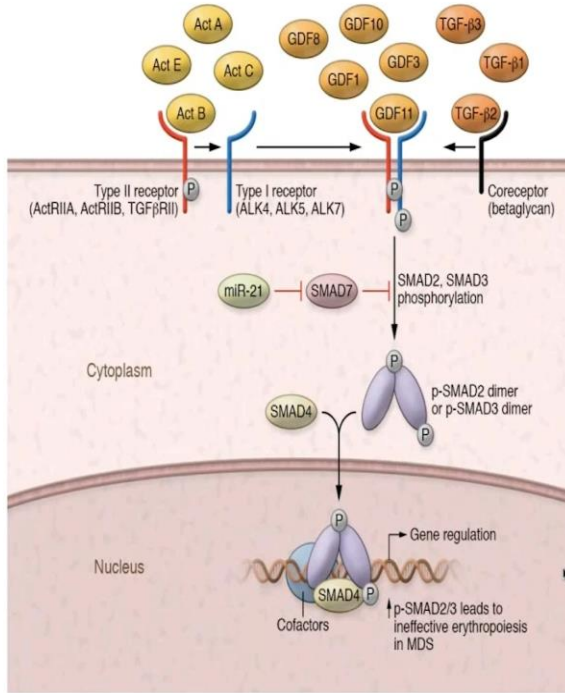
**Patients:**  
**MDS de faible risque anémique**  
**Réfractaire aux ASE ou faible**  
**besoin de transfusions de**  
**globules rouges**

**Patients**  
**Webinars**

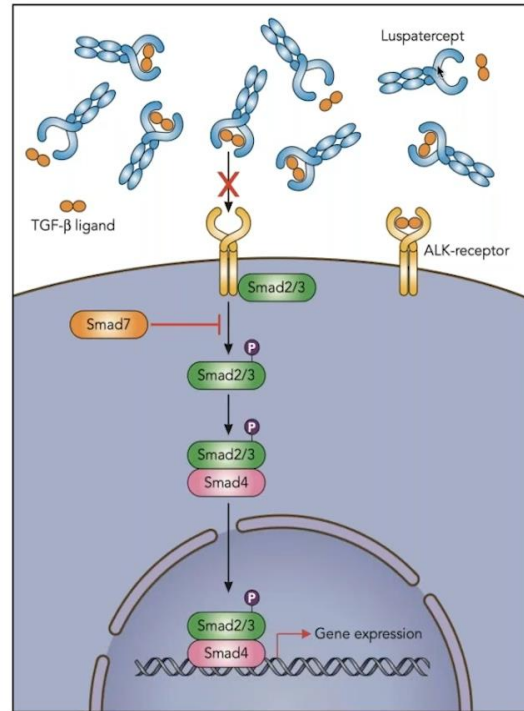
En cours d'inclusion....



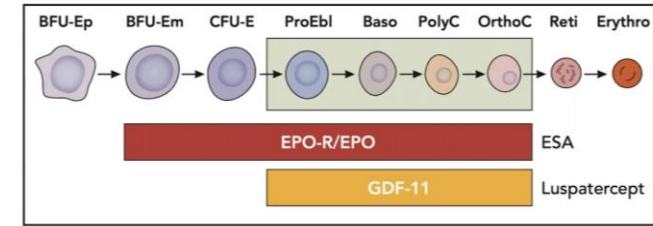
# TGF-β superfamily signalling



# Effects of a GDF ligand trap



Kubasch, Fenaux, Platzbecker. Blood Adv in press



# 4. Luspatercept

# Essais Luspatercept



Table 1. Clinical studies using agents that interfere with TGF- $\beta$  signaling in MDS and  $\beta$ -thalassemia. \*  $p < 0.001$ .

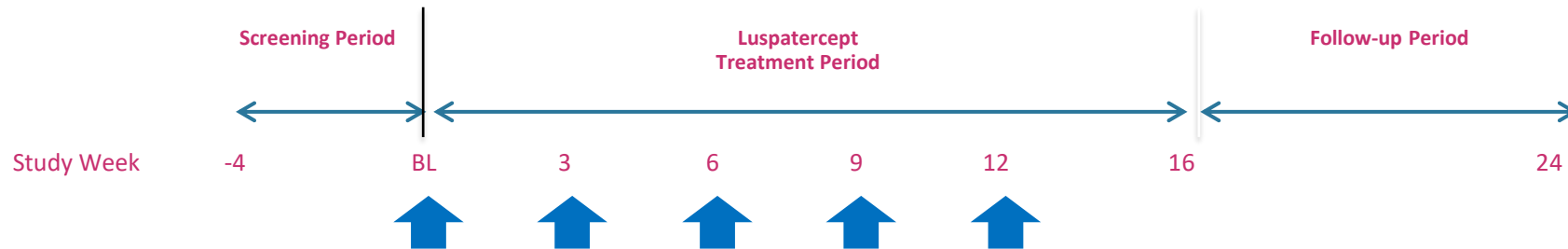
	Drug	Patients	Primary Endpoint	Outcomes	Ref
MDS	Sotatercept	Total = 74	Hematological response (HI-E)	49%	[36]
	Luspatercept	Total = 58	Hematological response (HI-E)	63%	[37]
	Luspatercept	Total = 229	Transfusion independence for $\geq 8$ weeks during weeks 1–24	38%	[38]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug = 153</li> <li>• Placebo = 76</li> </ul>		13%	
$\beta$ -thalassemia	Luspatercept	Total = 64			[39]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• NTDT = 33</li> </ul>	Mean hemoglobin increase $\geq 1.5$ g/dL for 14 days	58%	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDT = 31</li> </ul>	Transfusion burden reduction	81%	
	Luspatercept	Total = 336	Reduction in the transfusion burden during 13–24 weeks		[40]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug = 224</li> <li>• Placebo = 112</li> </ul>		21.4%	}
			4.5%	*	



# Luspatercept PACE-MDS Study: SMD de bas risque résistants aux ASE

- Étude de phase 2, multicentrique, dans les SMD IPSS bas/int-1
- Critères d'éligibilité : EPO > 500 U/L ou non réactif/réfractaire à l'ESA ; aucun antécédent d'azacitidine ou de décitabine ; pas de lénalidomide actuel, ESA, G-CSF

- Luspatercept administré en sous-cutané toutes les 3 semaines pendant 3 mois



NCT01749514, EudraCT 2012-002523-14





# Taux d'hémoglobine et de réponse transfusionnelle

## Étude PACE-MDS

- **HI-E 63% et RBC TI 38% chez tous les patients SMD**
- **HI-E 43% et RBC TI 29% chez les patients Sans excès de sidéroblastes en couronne**

	IWG HI-E*	RBC-TI†
All patients	32/51 (63%)	16/42 (38%)
Transfusion burden		
Low transfusion burden (<4 red blood cell units per 8 weeks)	11/17 (65%)	6/8 (75%)
High transfusion burden (≥4 red blood cell units per 8 weeks)	21/34 (62%)	10/34 (29%)
Previous use of ESAs		
Yes	21/34 (62%)	11/29 (38%)
No	11/17 (65%)	5/13 (39%)
Previous use of lenalidomide		
Yes	5/8 (63%)	1/8 (13%)
No	27/43 (63%)	15/34 (44%)
Serum erythropoietin concentration		
<200 IU/L	19/25 (76%)	10/19 (53%)
≥200 IU/L to ≤500 IU/L	7/12 (58%)	4/9 (44%)
>500 IU/L	6/14 (43%)	2/14 (14%)
Ring sideroblast status		
Positive (≥15% ring sideroblasts)	29/42 (69%)	14/33 (42%)
Negative (<15% ring sideroblasts)	3/7 (43%)	2/7 (29%)
Unknown	0/2	0/2
SF3B1 mutation status		
Positive	24/31 (77%)	11/25 (44%)
Negative	6/15 (40%)	5/13 (39%)
Unknown	2/5 (40%)	0/4
Any splicing factor‡		
Positive	27/37 (73%)	15/30 (50%)
Negative	5/14 (36%)	1/12 (8%)
IPSS classification		
Low risk	18/23 (78%)	7/14 (50%)
Intermediate 1 risk	14/27 (52%)	9/27 (33%)
Intermediate 2 risk	0/1	0/1
IPSS-R classification		
Very low to low risk	20/31 (65%)	11/23 (48%)
Intermediate risk	10/17 (59%)	5/16 (31%)
High to very high risk	2/3 (67%)	0/3



## Inclusion Criteria

- SMD avec sidéroblastes en couronne (OMS) :  $\geq 15$  % RS ou  $\geq 5$  % avec mutation SF3B1
- $< 5$  % de blastes dans la moelle osseuse
- MDS non-del (5q)
- IPSS-R Risque très faible, faible ou intermédiaire
- Réponse préalable aux ASE
- Puis Réfractaire, intolérant
- Ou ESA naïf mais avec taux d'EPO  $> 200$  U/L
- Charge transfusionnelle moyenne de GR 2 culots/8 semaines
- Aucun traitement antérieur avec des agents modificateurs de la maladie (par exemple, agents lenalidomide ou azacytidine)

Randomisé 2:1

**Luspatercept 1.0 mg/kg (s.c.) tous les 21 jours**  
(n = 153)

Dose titrated up to a maximum of 1.75 mg/kg

**Placebo (s.c.) tous les 21 jours**  
(n = 76)

**Disease and response assessment**

**Week 24 and every 6 months**

Treatment discontinued for lack of clinical benefit or disease progression per IWG criteria

Patients followed  $\geq 3$  years post final dose for AML progression, subsequent MDS treatment, and overall survival; crossover between groups was not allowed

# Baseline patient characteristics MEDALIST study



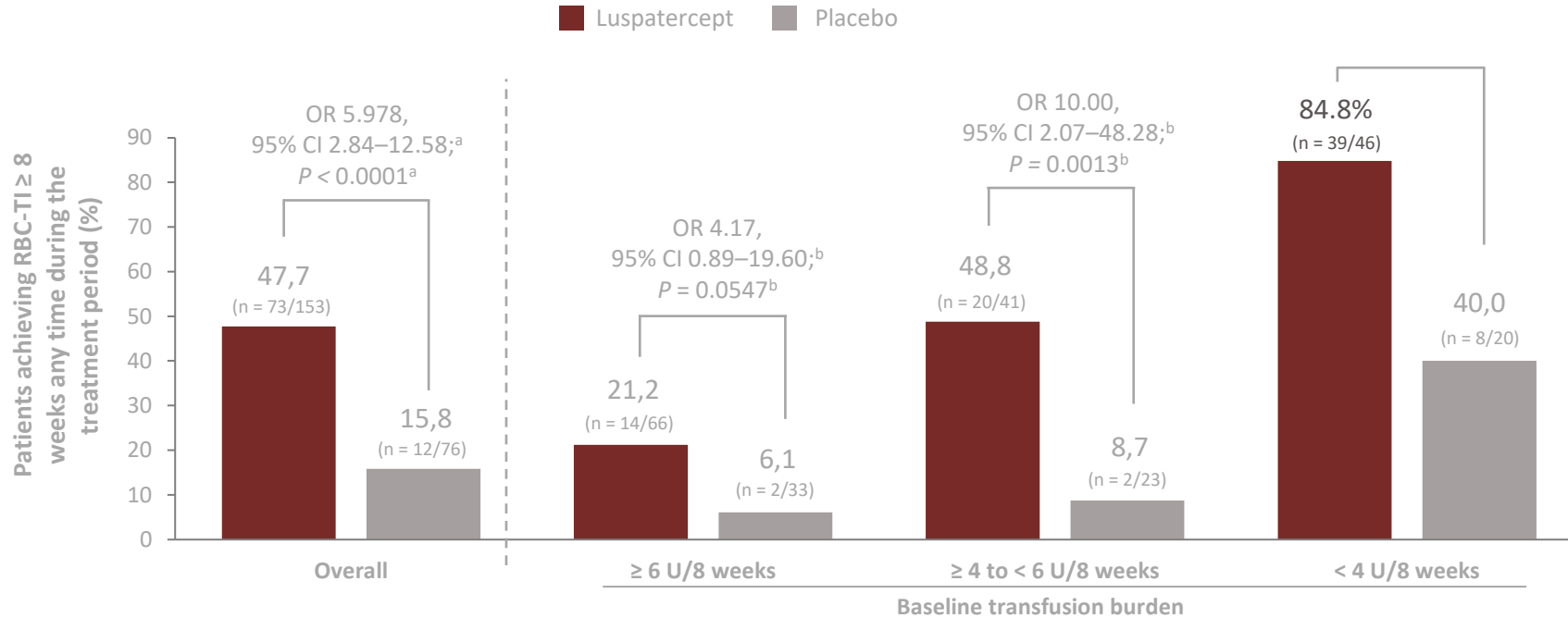
Characteristic	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Age, median (range), years	71 (40–95)	72 (26–91)
Male, n (%)	94 (61.4)	50 (65.8)
<b>RBC transfusion burden, median (range), U/8 weeks<sup>a</sup></b>	5 (1–15)	5 (2–20)
≥ 6 U/8 weeks, n (%)	66 (43.1)	33 (43.4)
≥ 4 to < 6 U/8 weeks, n (%)	41 (26.8)	23 (30.3)
< 4 U/8 weeks, n (%)	46 (30.1)	20 (26.3)
<b>IPSS-R, n (%)<sup>b</sup></b>		
Very low	18 (11.8)	6 (7.9)
Low	109 (71.2)	57 (75.0)
Intermediate	25 (16.3)	13 (17.1)
<b>SF3B1 mutation, n (%)<sup>c</sup></b>	138 (93.2) <sup>c</sup>	64 (86.5) <sup>c</sup>
<b>Serum EPO, n (%)<sup>d</sup></b>		
< 200 U/L	88 (57.5)	50 (65.8)
≥ 200 U/L	64 (41.8)	26 (34.2)
<b>Baseline hemoglobin, median (range), g/dL<sup>e</sup></b>	7.6 (6–10)	7.6 (5–9)
<b>Serum ferritin, mean (SD), µg/L</b>	1,348.0 (971.24)	1,503.8 (1,242.94)

<sup>a</sup> In the 16 weeks prior to randomization. <sup>b</sup> 1 patient in the luspatercept arm was classified as IPSS-R High-risk. <sup>c</sup> Of patients with available baseline gene mutation data: n = 148 in the luspatercept arm; and n = 74 in the placebo arm; no patients with *SF3B1* mutation had RS < 15%. <sup>d</sup> Data were missing for 1 patient in the luspatercept arm. <sup>e</sup> Baseline hemoglobin was defined as the last value measured on or before the date and time of first dose.

for rare or low prevalence complex diseases



# Taux de transfusion indépendance plus de 2 mois: MEDALIST



- **Objectif atteint:** 37.9% luspatercept versus 13.2% placebo ont une RBC-TI ≥ 8 semaines ( $P < 0.0001$ )



Luspatercept:  
Bien toléré  
Autorisation par FDA EMA pour les MDS-RS

Patients  
**Webinars**



# Allogreffe pour certains SMD de bas risque?

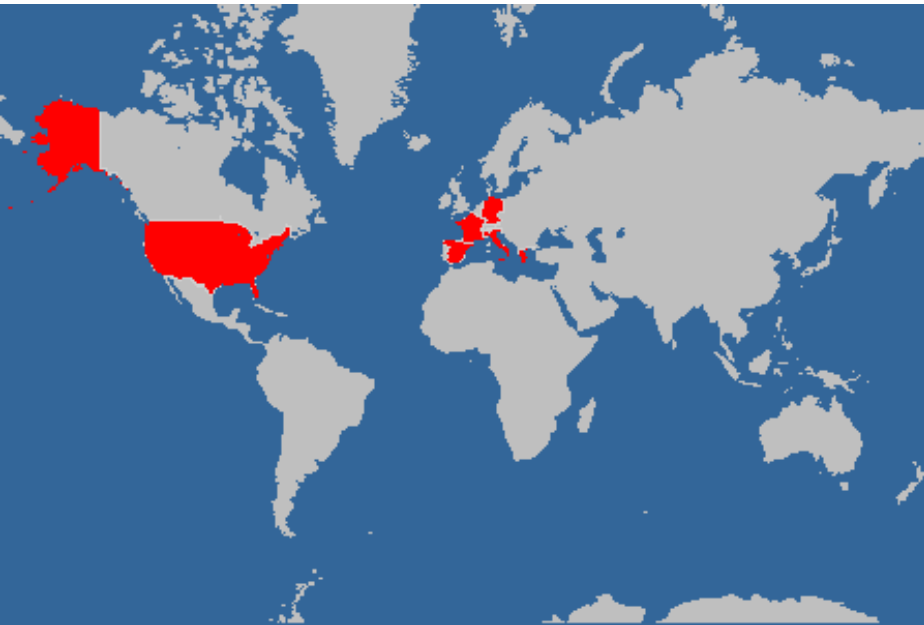
- Mutations de mauvais pronostic (ASXL1, RUNX1, EZH2, NRAS, CBL) associé à :
    - Age (60 ans)
    - Hémoglobine < 10 gr/dL
    - Thrombopénie < 50 G/L
    - Blastés médullaires  $\geq$  4%
- => *Score pour les bas risques*



Devenir des patients SMD de bas risque  
Résistants aux ASE

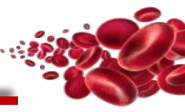
## Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents

*Sophie Park, Jean-François Hamel, Andrea Toma, Charikleia Kelaidi, Sylvain Thépot, Maria Diez Campelo, Valeria Santini, Mikkael A. Sekeres, Enrico Balleari, Jennifer Kaivers, Rosa Sapena, Katharina Götze, Catharina Müller-Thomas, Odile Beyne-Rauzy, Aspasia Stamatoullas, Ioannis Kotsianidis, Rami Komrokji, David P. Steensma, Jaime Fensterl, Gail J. Roboz, Teresa Bernal, Fernando Ramos, Marisa Calabuig, Agnès Guerci-Bresler, Dominique Bordessoule, Pascale Cony-Makhoul, Stéphane Cheze, Eric Wattel, Christian Rose, Norbert Vey, Daniela Gioia, Dario Ferrero, Gianluca Gaidano, Giovanni Cametti, Fabrizio Pane, Alessandro Sanna, Ulrich Germing, Guillermo F. Sanz, François Dreyfus, and Pierre Fenaux*

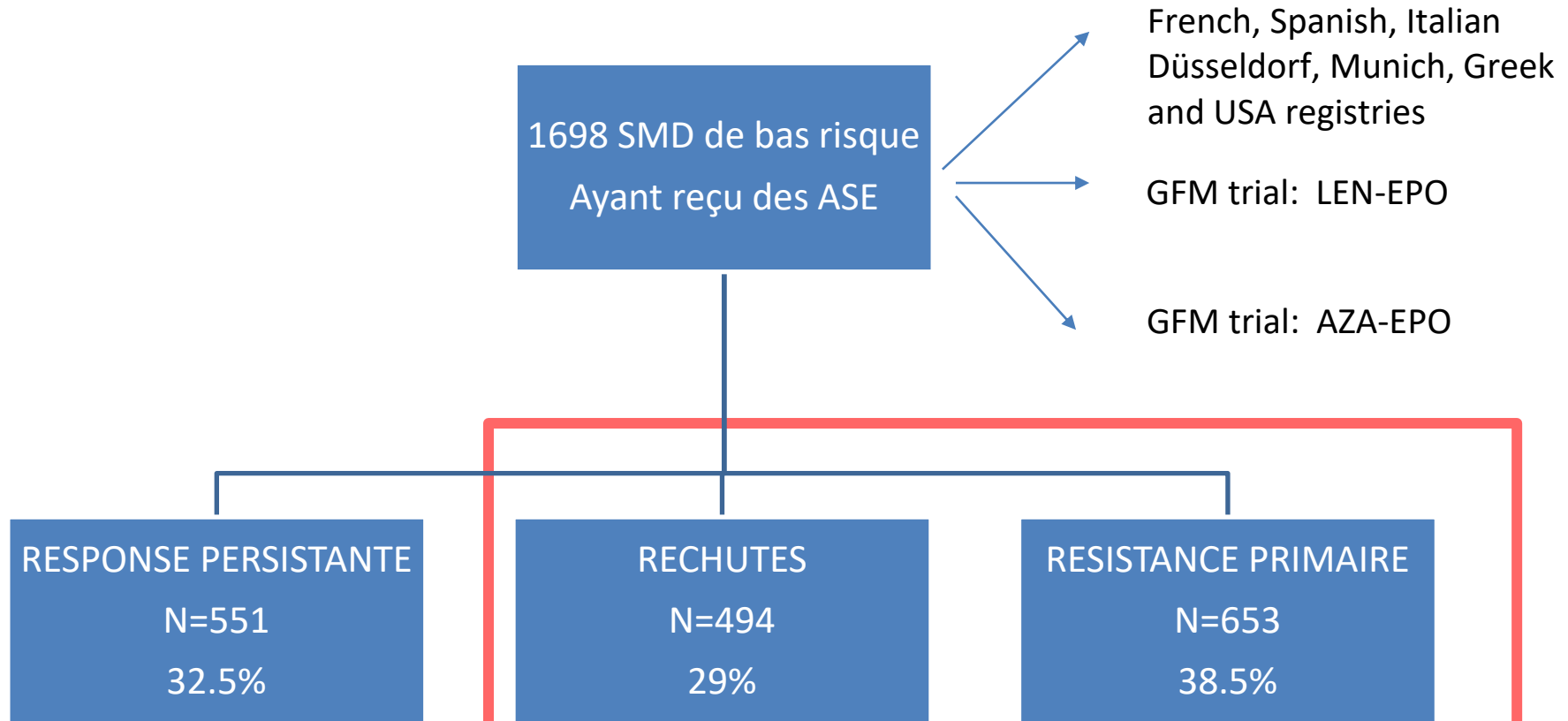


Patients  
**Webinars**

S. Park et al, JCO 2017



# PATIENTS

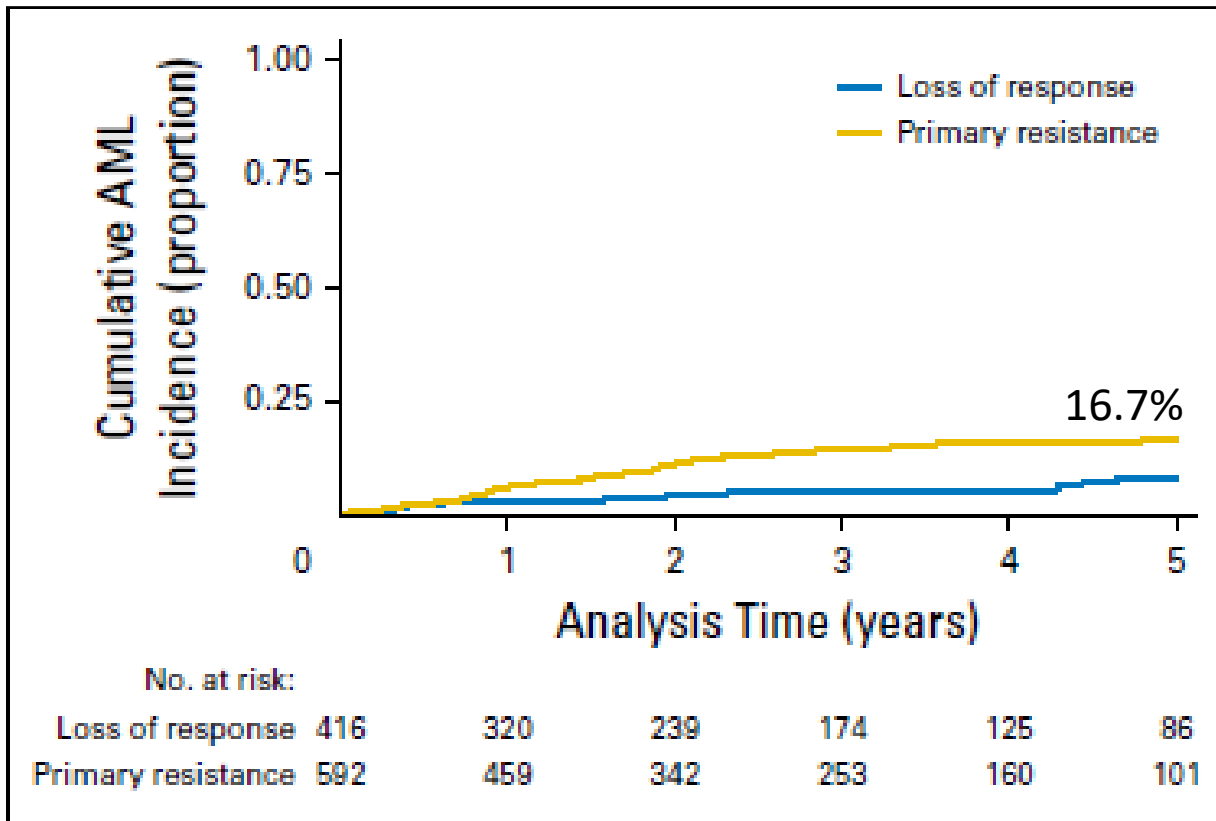


Response rate of 61.5%

S. Park et al, JCO 2017

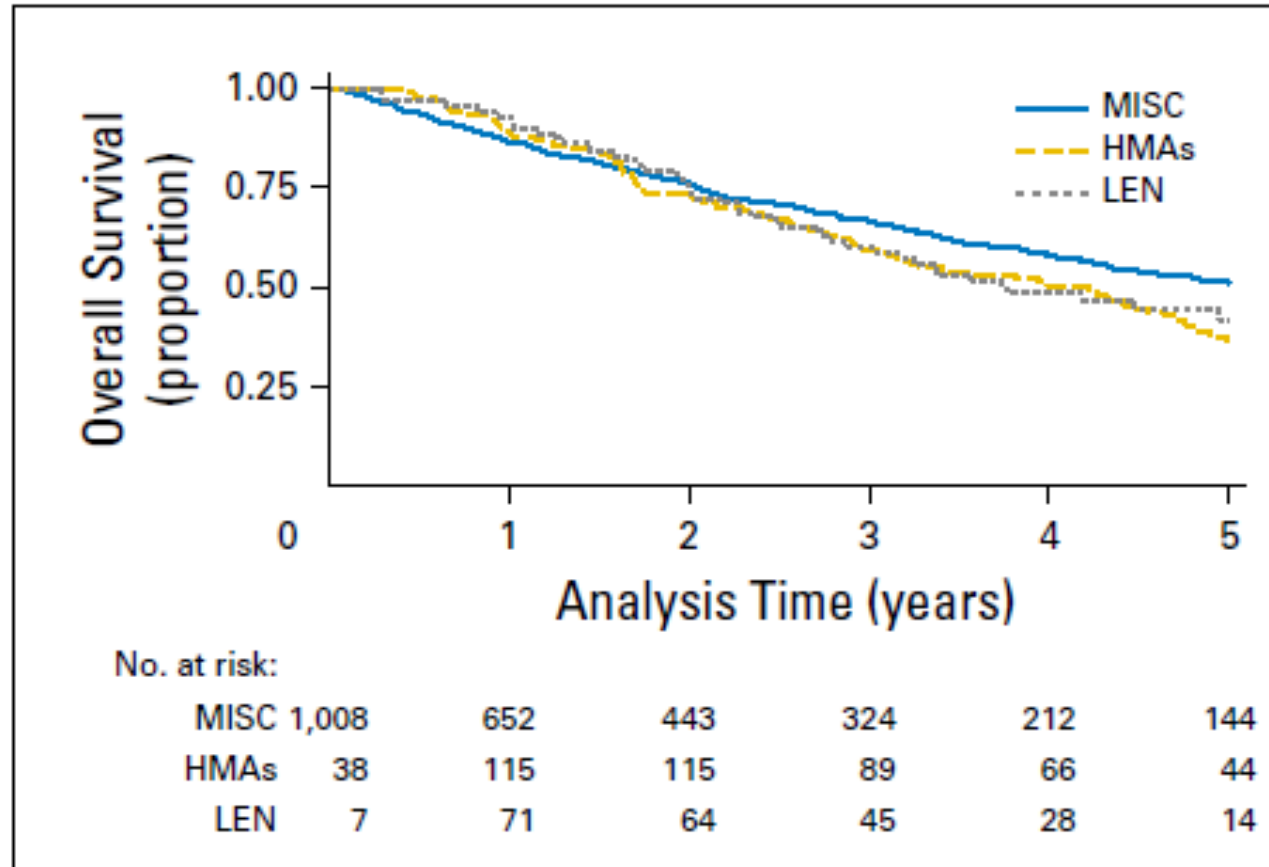


# AML CUMULATIVE INCIDENCE selon résistance primaire ou secondaire aux ASE





# SURVIE DES PATIENTS AYANT RECU LENALIDOMIDE OU AZACYTIDINE(N=1147)



51%  
41.7%  
36.5%

(TX2 AS TIME-DEPENDENT VARIABLE)

\*From date ESA failure  
Simon-Makuch model

Patients  
P=0.21  
Webinars

# Meilleure sélection des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

- Pas d'amélioration de survie avec AZA ou LEN
- Mais les patients réfractaires aux ASE dans les 6 mois ont une incidence de LAM plus élevée
- Meilleure sélection des patients qui vont recevoir LEN ou AZA:
  - G polymorphism in the CRBN gene and low baseline serum EPO level
  - Ou plaquettes > 100G/l, PNN > 1G/l

# 5. IMETELSTAT: inhibiteur de télomérase

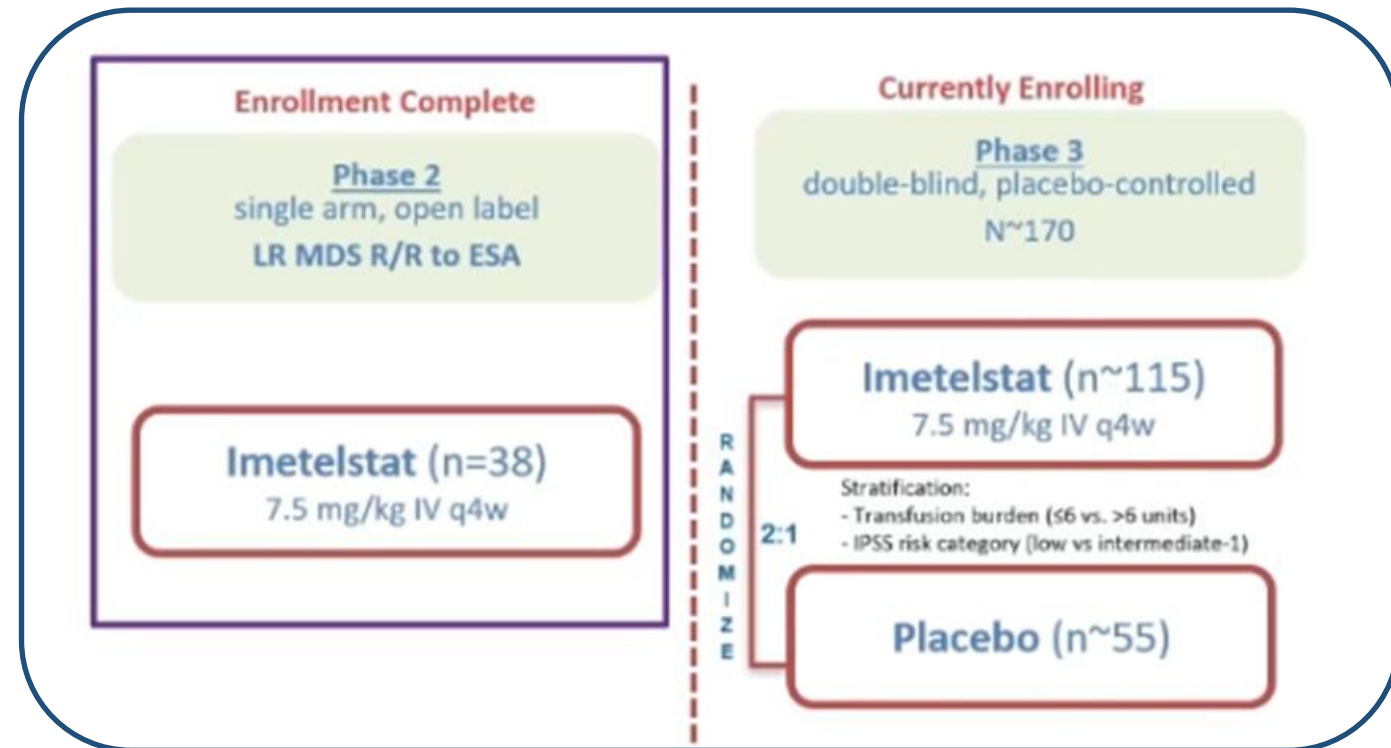
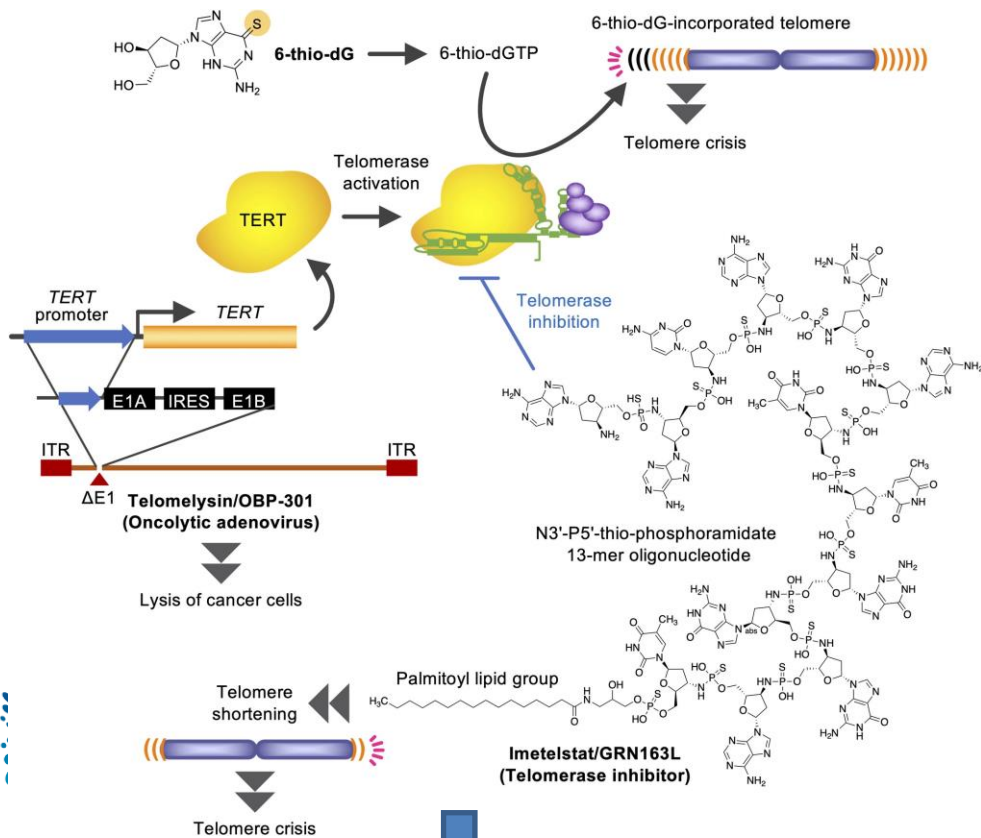


## Phase II chez patients SMD de bas risque résistants aux ASE

**Abs.# 658 ASH 2020**

**Treatment with Imetelstat Provides Durable Transfusion Independence (TI) in Heavily Transfused Non-Del(5q) Lower Risk MDS (LR-MDS) Relapsed/Refractory (R/R) to Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs)**

Increased telomerase activity in MDS



Steensma DP et al, JCO 2021



Apoptose des cellules cancéreuses ayant une  
Activité télomérase augmentée

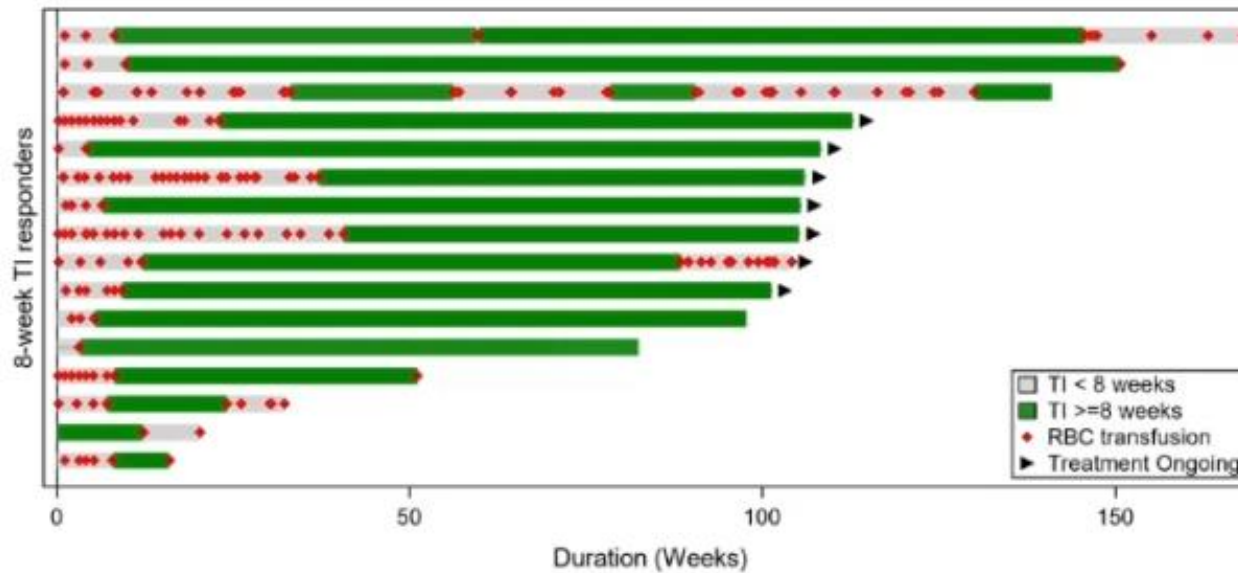


## Transfusion indépendance à 8 semaines

Parameters	N = 38
<b>8-week TI, n (%)</b>	<b>16 (42)</b>
Time to onset of 8-week TI, weeks, median (range)	8.3 (0.1-40.7)
Duration of TI, weeks, median (95% CI) <sup>a</sup>	<b>88.0 (23.1 – 140.9*)</b>
Cumulative duration of TI ≥ 8 weeks <sup>b</sup> , median (95% CI) <sup>a</sup>	92.3 (42.9, 140.9)
Hb rise ≥ 3.0 g/dL during TI <sup>c</sup> , n (%)	12 (32)
24-week TI, n (%)	<b>12 (32)</b>
Hb rise ≥ 3.0 g/dL during TI <sup>c</sup> , n (%)	11 (29)
1-year TI, n (%)	<b>11 (29)</b>

## HI-E

Parameters	N = 38
<b>HI-E per IWG 2006, n (%)</b>	<b>26 (68)</b>
≥1.5 g/dL increase in Hb lasting ≥ 8 weeks <sup>a</sup> , n (%)	13 (34)
Transfusion reduction by ≥ 4 units/8 weeks, n (%)	26 (68)
Duration of HI-E, weeks, median (95% CI) <sup>b</sup>	<b>92.7 (37.1, 149.4)</b>
Major and Minor Response per IWG 2018	
Major response: 16-week TI, n (%)	<b>14 (37)</b>
Minor response: ≥ 50% transfusion reduction/16 weeks, n (%)	21 (55)
CR + marrow CR, n (%)	9 (24)
CR, n (%)	4 (11)
marrow CR, n (%)	5 (13)



•30% des patients vont être indépendants des transfusions plus d'un an (max 2,7 ans)

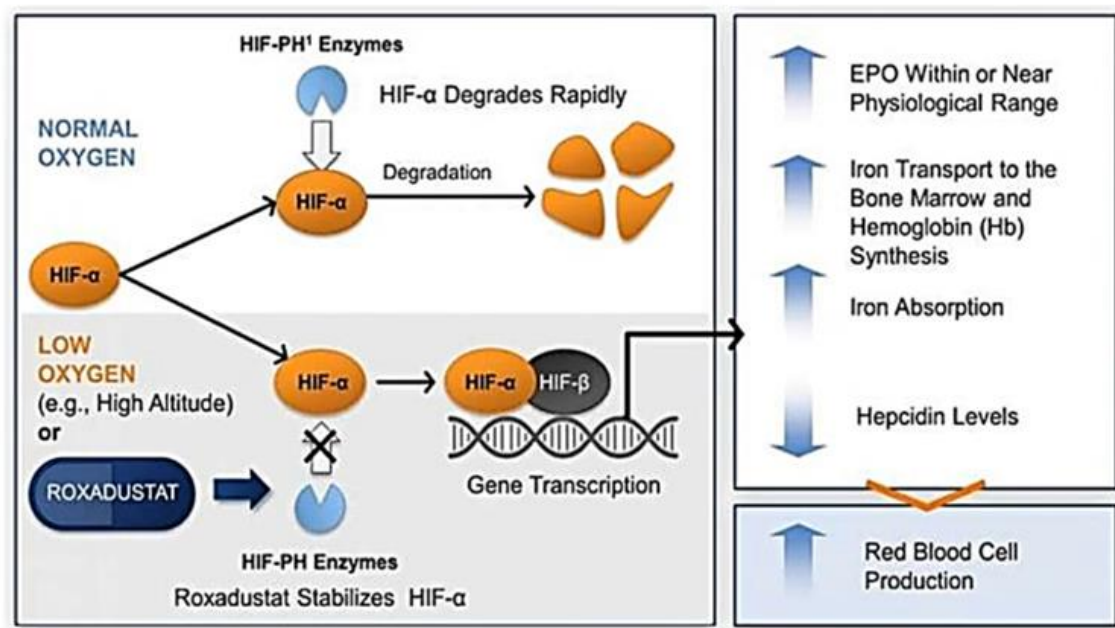


# 6. Roxadustat: stabilisateur de HIF: augmentation d'EPO

Traitement oral, trois fois par semaine

## Roxadustat\*

Autorisé par l'EMA en mai 2020 pour l'anémie des insuffisants rénaux chroniques



FibroGen, Inc. Available at: <https://medicalxpress.com/news/2019-07-drug-trial-efficacy-anemia-chronic.html>. Accessed January 2021.

### Ongoing Phase III NCT 03263091

- IPSS-R very low, low and intermediate risk MDS
- 5q- excluded
- RBC dependent 2—4 RBC unit/8 weeks
- Prior ESA allowed

### Primary endpoint

- RBC-TI ≥8 weeks
- Efficacy in achieving Hb correction and reduction of RBC units
- Transfused in 28 weeks in comparison to baseline

Complete October 2021



\*This compound does not have a marketing authorization in this indication

NCT03263091. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03263091?term=roxadustat&draw=3&rank=13>. Accessed 22 December 2020; Henry D, et al. Poster presented at ASH 2020; ePoster #1277.

Henri D et al, ASH 2020, #1277



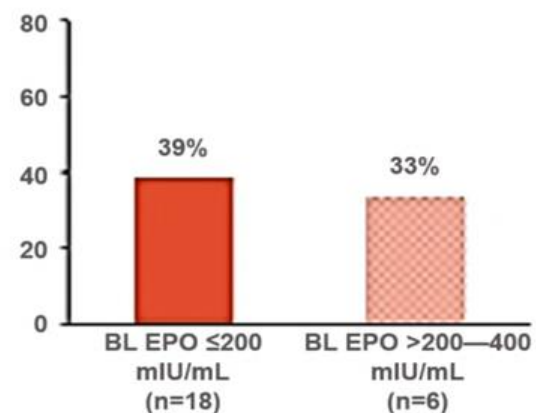
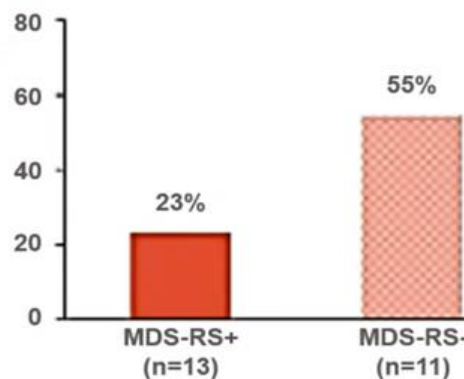
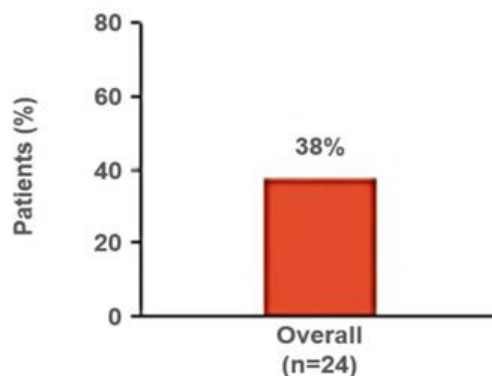




# Roxadustat

## Roxadustat\*: ongoing Phase III NCT03263091

Primary & exploratory endpoints: RBC-TI  $\geq$ 8 weeks  
(during both 28 & 52 Weeks)



- 78% (7 of 9) patients were on 2.5 mg/kg dose at the time of RBC-TI
- During the first 8 weeks FIXED DOSE, RBC-TI was achieved in a small proportion of patients in cohorts 1 (25%) and 3 (50%)

Exploratory endpoint of patients with/without ring sideroblasts (RS) during weeks 1—28 and 1—52

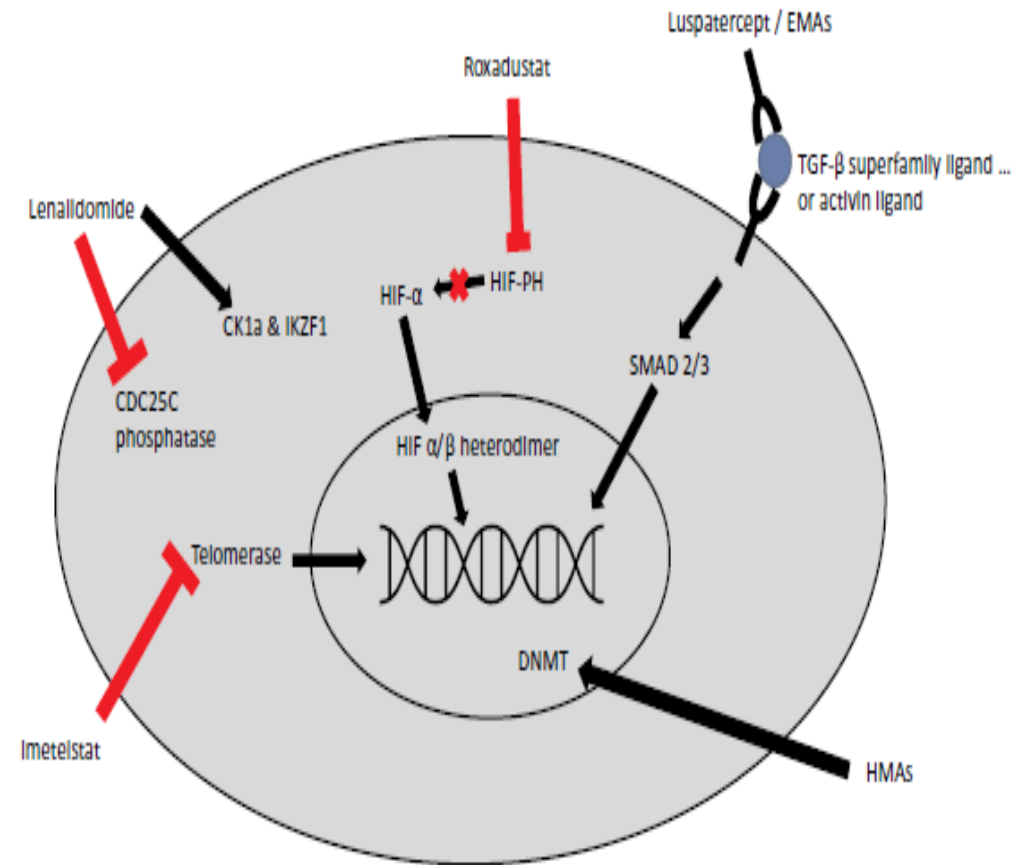
Exploratory endpoint of patients in baseline erythropoietin (BL EPO) categories during weeks 1—28 and 1—52

\*This compound does not have a marketing authorization in this indication



# Traitements après échec ASE

- Action via l'immunome et le micro-environnement : lénalidomide
- Action sur la dérégulation épigénétique ?
- Action sur l'érythropoïèse : EPO, fer : déférasirox, modulateurs de l'hepcidine
- Action sur HIF : roxadustat
- Action sur la télomérase : imetelstat

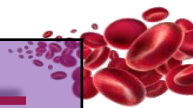




# Thrombopénie

- Registre du GFM
  - 13% of PATIENTS ont des  $PLT < 50000$
  - 6,2%  $PLT < 30000$
  - 3,1%  $PLT < 20000$
  - 1,1%  $PLT < 10000$
- 33% des patients vont nécessiter des transfusions





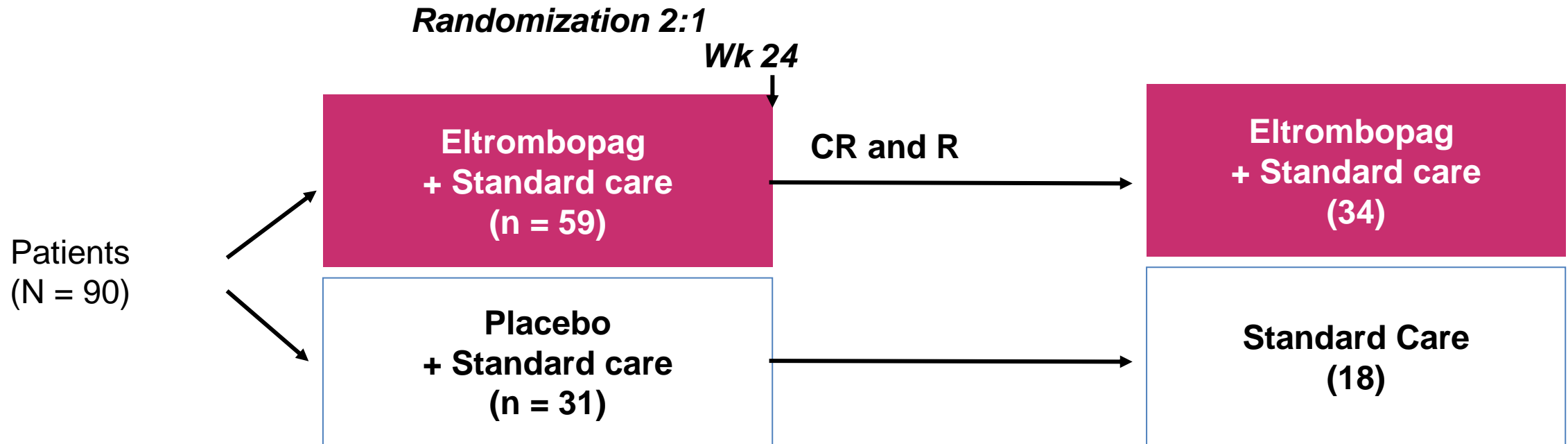
	<b>Eltrombopag</b>	<b>Romiplostim</b>
<b>Molecule</b>	Oral, non-peptide agonist, daily	Peptide s.c. agonist, weekly
<b>Binding site</b>	Transmembrane domain of the TPO R and of c-MPL different from TPO binding site	Extracellular domain, same as endogenous TPO binding site Competes avec TPO
<b>Endogenous TPO competitor</b>	No	Yes
<b>Signal transduction</b>	Different than that of endogenous TPO	Similar pathway of endogenous TPO
<b>Metabolism</b>	Metabolism: 60% hepatic, 31% renal	Cleared by reticuloendothelial system
<b>Pharmacokinetic T 1/2</b>	21-32h	120-140h

Patients  
**Webinars**

# Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes:

Interim Results on Efficacy, Safety and Quality of Life of an International, Multicenter Prospective, Randomized, Trial

## Study design

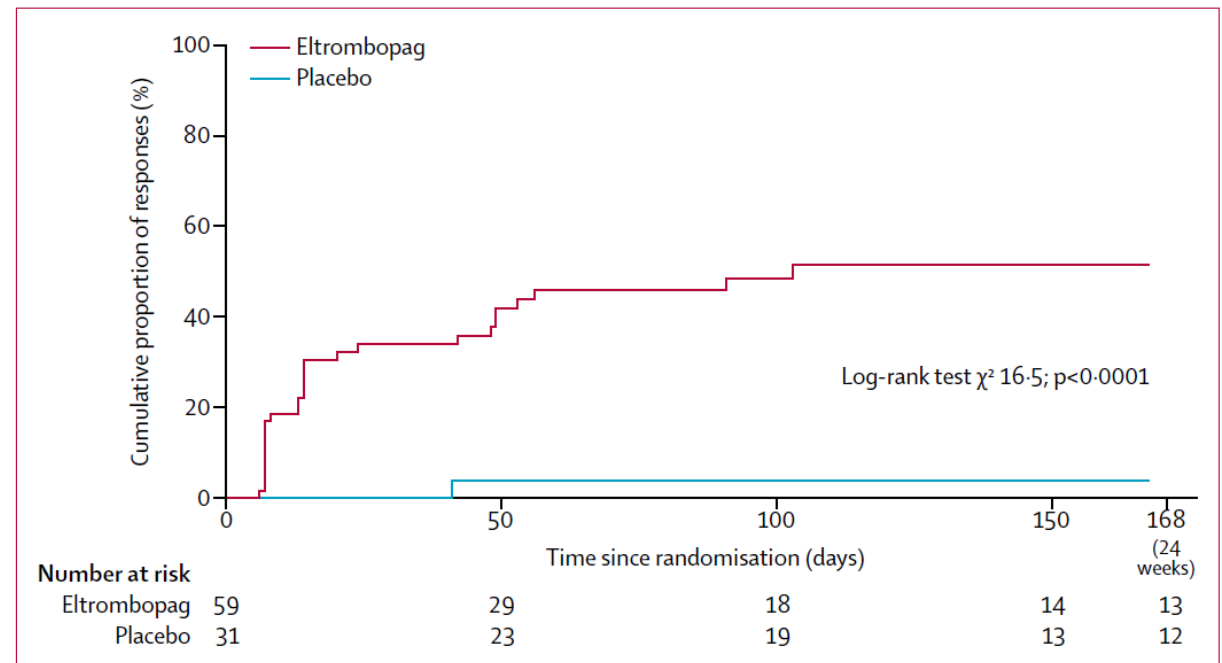


**Dose start: 50 mg augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à 300mg/j**



47% de réponse avec ELT vs 3% avec placebo (p=0,0017)  
 14% de saignements avec le LEV vs 42% avec le placebo (p=0,0025)  
 Progression de la LAM 12% ELT vs 16% dans le placebo (p=0,81)

	ELTROMBOPAG	PLACEBO	OR , p
ORR	47%	3%	OR 27.1, p=0.0017
Saignements	14%	42%	0.00025
AML	12%	16%	0.06

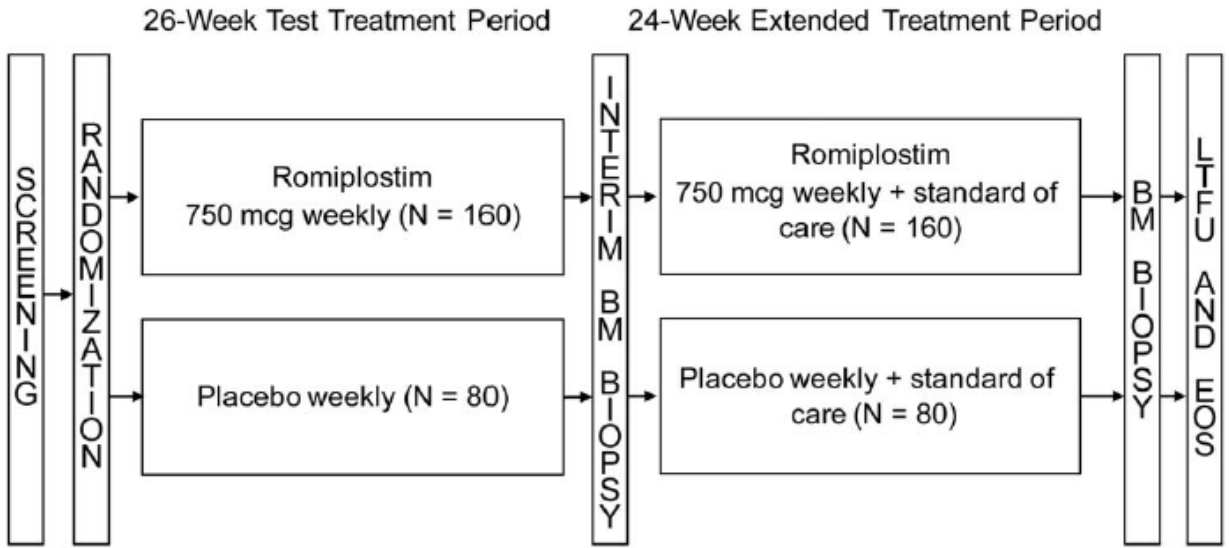


Dose médiane à la réponse: 50mg  
 Temps médian de réponse; 2 semaines



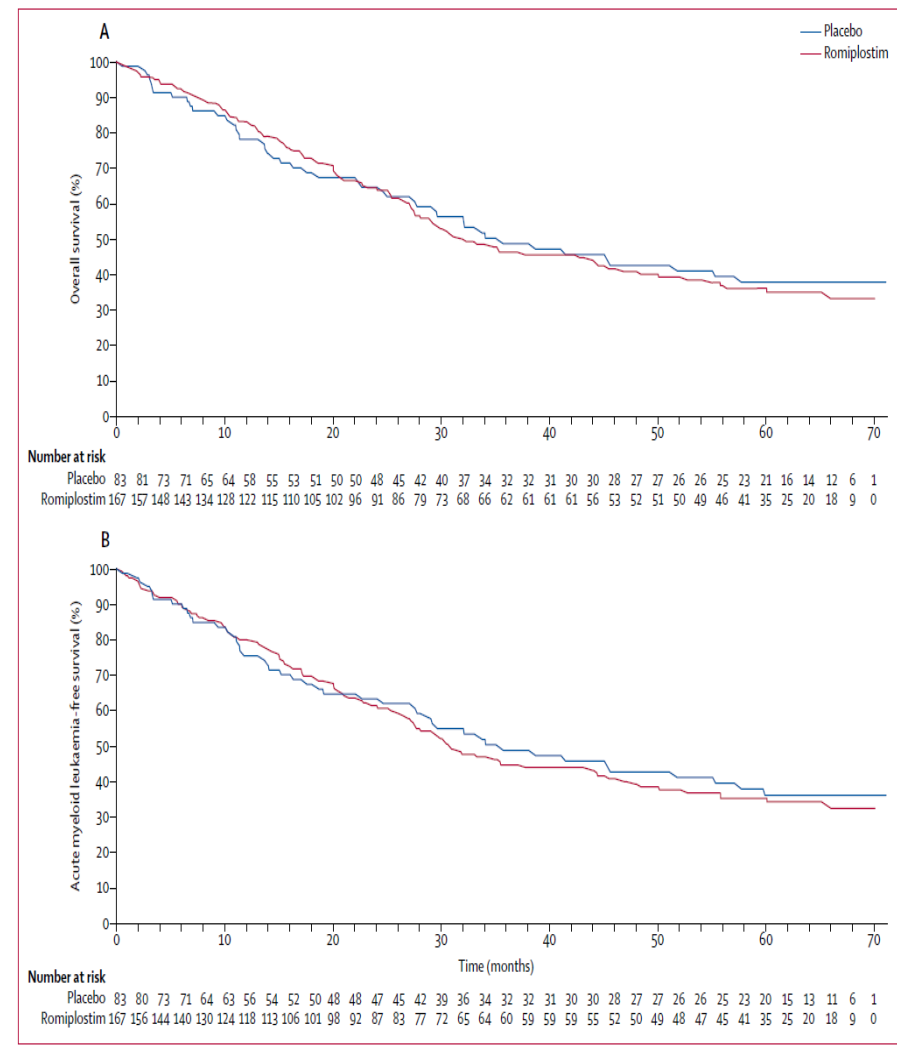
# Romiplostim diminue les besoins transfusionnels en plaquettes ds les SMD de bas risque sans augmentation d'incidence des LAM

N=250



**TABLE 2.** Clinical Outcomes: Bleeding Events and Platelet Transfusions in the 26-Week Test Treatment Period

Variable <sup>b</sup>	Placebo	Romiplostim	Treatment Difference <sup>a</sup>	
			Ratio (95% CI)	P
All patients <sup>c</sup>				
CSBE: Mean no. of events per patient at week 26	1.94	1.47	HR, 0.83 (0.66-1.05)	.13
All bleeding events per 100 pt-yrs	3786.4	3459.9	RR, 0.922 (0.86-0.99)	.026
No. of CTCAE grade ≥3 bleeding events per 100 pt-yrs	133.9	101.5	RR, 0.780 (0.53-1.16)	
No. of CTCAE grade 4 bleeding events: Life-threatening	1/83	2/167		
No. of CTCAE grade 5 bleeding events: Fatal	3/83	0/167		
Protocol-defined platelet transfusions rate per 100 pt-yrs	1013.5	748.9	RR, 0.766 (0.66-0.88)	< .001
Total no. of platelet transfusions per 100 pt-yrs	1195.2	983.6	RR, 0.849 (0.75-0.97)	.013
Total no. of platelet transfusion units per 100 pt-yrs	3120.2	2221.8	RR, 0.739 (0.68-0.80)	< .001
Baseline platelets <20 × 10 <sup>9</sup> /L <sup>d</sup>				
CSBE rate per 100 pt-yrs	501.2	514.9	RR, 1.03 (0.79-1.35)	
No. of platelet transfusions per 100 pt-yrs	1778.6	1250.5	RR, 0.71 (0.61-0.82)	< .0001
Baseline platelets ≥20 × 10 <sup>9</sup> /L <sup>e</sup>				
CSBE rate per 100 pt-yrs	226.4	79.5	RR, 0.35 (0.21-0.59)	< .0001
Platelet transfusion rate per /100 pt-yrs	179.8	251.8	RR, 1.38 (0.89-2.15)	





## RESUME

Validation prospective d'un modèle prédictif de réponse au Romiplostim (Nplate®) chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique de score IPSS de faible risque ou intermédiaire-1 et de thrombocytopénie – Étude EUROPE

Numéro EUDRACT 2013-004328-12, étude de phase II, ouverte et multicentrique

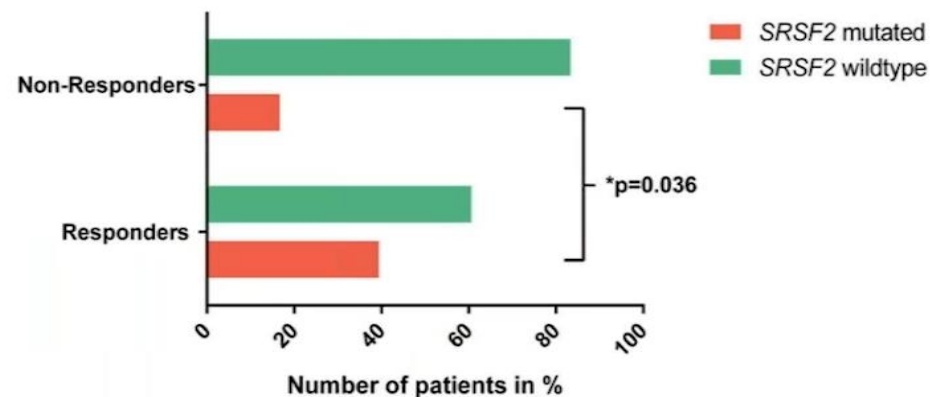
Investigateurs coordinateurs	Uwe Platzbecker, MD University of Dresden  Lionel Ades, MD Hôpital Saint-Louis
Objectif primaire	Étudier de manière prospective l'existence d'un modèle prédictif de réponse au Romiplostim en fonction du dosage initial de TPO et de l'historique transfusionnel chez les patients thrombopéniques SMD de risque faible ou int-1 selon l'IPSS.



EUDRACT 2013-004328-12,

## EUROPE Study: Response

Best Response (n=79)	Number (%); Median [range]
<b>HI-P</b>	34 (43%)
Cohort A (n=51)	25 (49%)
Cohort B+C (n=28)	9 (32%)
<b>HI-N</b>	10 (13%)
<b>HI-E</b>	8 (10%)



Kubasch & Ades et al. ASH 2020

# RESUME SMD de BAS RISQUE

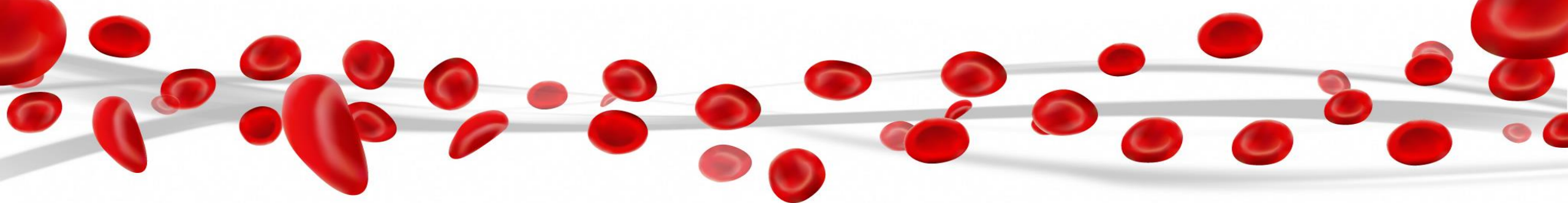


- Autorisation ESA pour les SMD de bas risque avec Hb<10g/dl et sEPO<200IU/L
- Les bons répondeurs vont être les SMD de bas risque, sEPO<200IU/L, serum ferritin<350ng/ml et moins de 3 mutations géniques
- Les répondeurs courts vont avoir un risque accru de transformation en LAM
- Lenalidomide et HMA ne changent pas la survie des pts après échec aux ASE
- Eradiquer le clone muté par immunothérapie, allogreffe
- Mieux agir au niveau de l'érythropoïèse avec roxadustat, imetelstat, deferasirox?



- 1. Anémie: traiter par EPO à bonne dose**
- 2. Si échec: lenalidomide, luspatercept, moduler le métabolisme du fer**
- 3. Thrombopénie: transfusions ou agonistes TPO après vérification de la moelle**





## Discussion