

À PROPOS DE L'AUTEUR



Mohamed Elemery, MD, MSc, PhD

Le Dr Mohamed Elemery est hématologue et directeur du programme de greffe de cellules souches au Saskatoon Cancer Centre. Il est également professeur à la Faculté de médecine et professeur adjoint au College of Graduate Studies and Research de l'Université de la Saskatchewan. Le Dr Elemery a obtenu son diplôme de la Faculté de médecine de l'Université du Caire en 1993. Il a par la suite effectué sa résidence en médecine interne, sa résidence en hématologie et son stage postdoctoral en greffe de moelle osseuse au Princess Margaret Hospital de Toronto. Il a rejoint le Saskatoon Cancer Centre en 2010. Il s'intéresse principalement au traitement des hémopathies malignes, notamment la leucémie, le SMD, le myélome multiple et le lymphome, ainsi qu'à la greffe de cellules souches. Il a publié plus de 60 articles de revues révisées par des pairs et des abrégés de conférences. Il a également rédigé de nombreux chapitres de livres.

L'ÉVOLUTION DE L'APPROCHE THÉRAPEUTIQUE POUR LES SMD À RISQUE ÉLEVÉ

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) forment un ensemble de troubles de prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques qui sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies et une dysplasie morphologique¹. La plupart des cas de SMD sont *de novo* et une minorité d'entre eux peuvent survenir suite à un traitement cytotoxique. Environ 30 % des cas de SMD évolueront finalement vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA), avec une incidence plus élevée dans le groupe des SMD à risque élevé. Le SMD est une maladie rare dont l'incidence globale est de 3,7 à 4,8/100 000 et l'incidence augmente avec l'âge^{2,3}.

Diagnostic et stratification du risque

L'examen de la moelle osseuse est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SMD après exclusion des autres causes de cytopénie et de changements morphologiques. La cytogénétique et la génétique moléculaire sont utilisées pour affiner le diagnostic et la stratification du risque, ce qui affecte le plan de prise en charge⁴.

Différents systèmes de stratification du risque peuvent être utilisés pour les patients atteints de SMD. Le plus couramment utilisé est l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), qui utilise trois variables — le pourcentage de blastes, la cytogénétique et le nombre de cytopénies — pour définir quatre catégories de risque : faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 et élevé (**Tableaux 1 et 2**)⁵. Le *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) prend également en compte la gravité des cytopénies en plus des pourcentages de blastes et de la cytogénétique, créant ainsi 5 catégories de risque : très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé (**Tableaux 3 et 4**)⁶.

Les patients peuvent être divisés en SMD à risque faible (faible et intermédiaire 1 avec l'IPSS et jusqu'à un score 3,5 avec

l'IPSS-R) et en SMD à risque élevé (intermédiaire 2 et élevé avec l'IPSS ou supérieur à 3,5 avec l'IPSS-R).

Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M) :

Étant donné la grande disponibilité du séquençage de nouvelle génération (SNG) comme outil de diagnostic, les chercheurs ont étudié l'utilité des mutations génétiques somatiques pour la stratification du risque chez les SMD⁷. Des échantillons ont été pris au diagnostic chez 2 957 patients présentant moins de 20 % de blastes et un nombre de globules blancs inférieur à $13 \times 10^9/L$. Les échantillons ont été analysés pour détecter des mutations dans 152 gènes initiateurs (cohorte de découverte). Cette analyse a été validée dans une cohorte externe indépendante de 754 patients japonais.

Les variables de risque candidates comprenaient les paramètres hématologiques (formule sanguine complète et blastes), la cytogénétique, la catégorie de l'IPSS-R, ainsi que le type et le nombre de mutations dans 31 gènes. Ceci a permis d'établir 6 catégories de risque : très faible, faible, modéré-faible, modéré-élevé, élevé et très élevé. Le modèle IPSS-M a amélioré une discrimination pronostique pour tous les paramètres d'évaluation cliniques, en restratifiant 46 % des patients par rapport aux catégories de risque de l'IPSS-R⁷.

Thérapies actuelles et nouvelles

Objectifs du traitement : Les objectifs du traitement des SMD à risque élevé sont de modifier l'histoire naturelle de la maladie en retardant la transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA) et en prolongeant la survie globale⁸.

Les patients sont généralement divisés en non admissible à la greffe (NAG) ou admissible à la greffe (AG) en fonction de plusieurs critères, dont l'âge, le statut de performance et les comorbidités, et ces critères sont généralement déterminés

	Score				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Blastes médullaires, %	0 à 4	5 à 10	-	11 à 20	21 à 29
Nombres de cytopénies*	0 à 1	2 à 3	-	-	-
Groupe de risque cytogénétique†	Faible	Intermédiaire	Haut	-	-

Tableau 1 : International Prognostic Scoring System (IPSS)⁵

† Risque faible = caryotype normal, 5q-, 20q-, -Y; Risque intermédiaire = toutes les autres aberrations; Haut risque = caryotype complexe (≥ 3 anomalies), anomalies du chromosome 7. * Plaquettes < 100 000/uL; hémoglobine < 10 g/dL, nombre absolu de neutrophiles < 1 800/uL.

Score	Groupes de risque
0	Risque faible
0,5 à 1	Risque intermédiaire 1
1,5 à 2	Risque intermédiaire 2
$\geq 2,5$	Risque élevé

Tableau 2 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS⁵

	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe cytogénétique*	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires, %	≤ 2	-	> 2 et < 5	-	5 à 10	> 10	-
Hémoglobine	≥ 10	-	8 à < 10	< 8	-	-	-
Plaquettes	≥ 100	50 à < 100	< 50	-	-	-	-
NAN	$\geq 0,8$	< 0,8	-	-	-	-	-

Tableau 3 : Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)⁶

NAN, nombre absolu de neutrophiles. * Très bon = del(11q), -Y; Bon = caryotype normal, del(20q), del(12p), double incluant del(5q); Intermédiaire = +8, del(7q), i(17q), +19, tout autre clone indépendant simple ou double; Mauvais = -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double incluant -7/del(7q), complexe : 3 anomalies; Très mauvais = complexe > 3 anomalies

Score	Groupes de risque	Survie médiane, année	Délai médian jusqu'à 25 % de LMA, année
0 à 1,5	Risque très faible	8,8	Non atteint
1,5 à 3	Faible	5,3	10,8
> 3 à 4,5	Intermédiaire	3,0	3,2
4,5 à 6	Élevé	1,6	1,4
> 6	Très élevé	0,8	0,73

Tableau 4 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS-R⁶

selon la politique de chaque établissement. Les traitements pour les patients NAG comprennent généralement les agents hypométhylants (AHM) donnés jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les patients admissibles à une greffe, les agents hypométhylants sont généralement utilisés comme une transition vers une greffe allogénique de cellules souches⁹.

biodisponibilité orale efficace de la décitabine. La cédazuridine est un nouvel inhibiteur, puissant et sécuritaire de la cytidine désaminase qui autrement dégrade rapidement la décitabine dans l'intestin et le foie. Dans l'essai de phase 3 ASCERTAIN, une association à dose fixe (comprimé oral de 100 mg de cédazuridine et de 35 mg de décitabine) a été utilisée pour les patients présentant un SMD à risque élevé, une leucémie myélomonocytaire chronique (LMC) ou une LMA avec 20

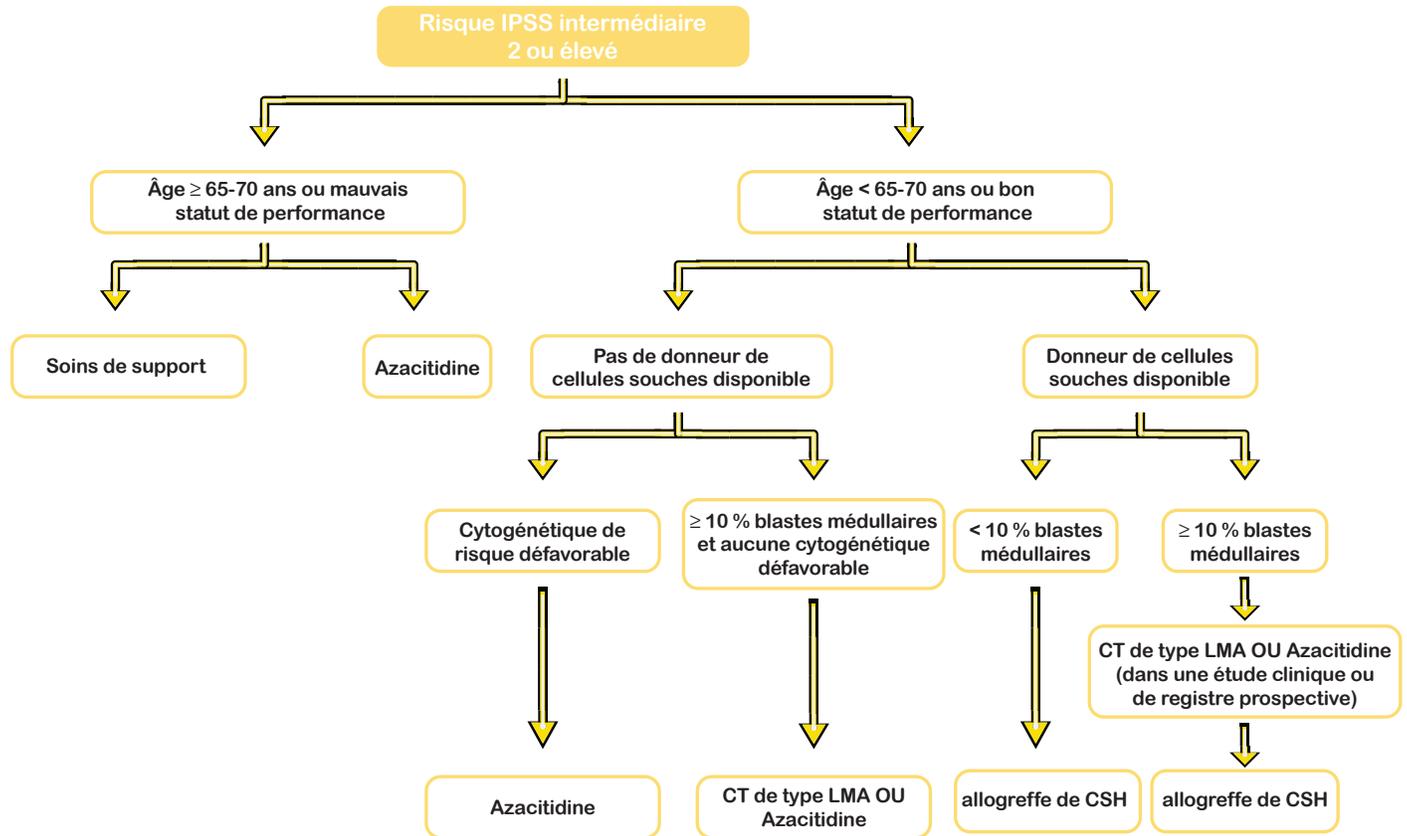


Figure 1. Algorithme de prise en charge des patients adultes présentant un SMD primaire et un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé. CT, chimiothérapie; Adapté de Malcovati et al.¹⁰

Options de traitement disponibles

Azacitidine : L'azacitidine est actuellement le traitement standard pour les SMD à risque élevé et elle est utilisée en monothérapie à la dose de 75 mg/m² par jour pendant 7 jours, toutes les 4 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'essai de phase 3 AZA-001 a comparé l'azacitidine à des traitements de soins conventionnels, y compris la chimiothérapie intensive, la cytarabine à faible dose et les meilleurs soins de soutien¹¹. L'étude a montré que l'azacitidine améliorait significativement les résultats par rapport aux traitements conventionnels, avec un taux de réponse globale (TRG) de 29 % et un taux de réponse complète (RC) de 17%, contre 12 % et 8 % respectivement dans le groupe de soins conventionnels. Après un suivi médian de 21,1 mois, la survie globale médiane était de 24,5 mois pour le groupe azacitidine contre 15,0 mois pour le groupe traitements conventionnels (rapport des risques instantanés de 0,58; IC de 95 % : 0,43 à 0,77; log-rank stratifié p = 0,0001)¹¹.

Décitabine orale (cédazuridine/décitabine) : Lorsqu'elle est administrée en association, la cédazuridine permet une

à 30 % de blastes¹². Les patients ont été randomisés afin de recevoir de la décitabine orale ou de la décitabine intraveineuse. Le paramètre d'évaluation principal de cet essai était l'exposition systémique moyenne à la décitabine par voie orale ou i.v. sur 5 jours, soit l'aire sous la courbe entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable. L'essai a démontré que la cédazuridine/décitabine orale (100/35 mg) produisait une exposition systémique à la décitabine, une déméthylation de l'ADN et une innocuité similaires à celles de la décitabine 20 mg/m² i.v., dans les 2 premiers cycles, avec une efficacité similaire. Les résultats ont également montré un taux de réponse objective de 64 % (65 patients), avec une RC ou une RC médullaire (RCm) avec une amélioration hématologique chez 26 % des patients¹².

Chimiothérapie intensive : La chimiothérapie intensive est une option raisonnable pour les patients jeunes sans cytogénétique défavorable. Elle permet d'obtenir un taux de réponse complète élevé de 45 à 60 %^{13,14}.

Chimiothérapie d'induction versus un AHM chez certains patients présentant un SMD à risque élevé : Dans une étude

rétrospective, les patients présentant un SMD à risque élevé et des mutations de la nucléophosmine (*NPM1*) avec plus de 10 blastes, traités par chimiothérapie, présentaient des taux de réponse complète plus élevés (90 % contre 28 %, $p = 0,004$), une survie médiane sans progression plus longue (non atteinte contre 7,5 mois, $p = 0,023$) et une survie globale plus longue (non atteinte contre 16 mois, $p = 0,047$) comparativement aux patients recevant un AHM ou de la lénalidomide¹⁵. Selon la nouvelle classification de l'OMS 2022, ces patients sont désormais considérés comme des cas de leucémie myéloïde aiguë¹⁶.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est la seule approche curative pour les SMD à risque élevé. Le risque de la maladie d'un patient peut être basé sur la base de l'IPSS ou de l'IPSS-R, et sur la présence de comorbidités sous-jacentes qui peuvent être catégorisées selon le *HCT Comorbidity Index* (HCT-CI), qui aidera à déterminer l'admissibilité à la GCSH. De manière générale, les patients avec un bon état général et de catégories à risque élevé ainsi que ceux à risque faible mais avec des cytopénies profondes ou une charge transfusionnelle élevée, sont des patients admissibles à une GCSH. Une analyse rétrospective a comparé la GCS d'intensité réduite à un AHM ou aux meilleurs soins de soutien chez des patients âgés de 50 à 75 ans présentant un SMD *de novo* de risque intermédiaire 2 ou élevé¹⁷. La cohorte a été divisée en fonction de la disponibilité d'un donneur compatible dans les 90 jours suivant l'inscription à l'étude. Le groupe avec donneur a montré une amélioration significative par rapport au groupe sans donneur, avec un taux de survie sans leucémie de 35,8 % contre 20,6 %, et un taux de survie globale de 47,9 % contre 26,6 % à 3 ans¹⁷.

Les résultats des greffes de cellules souches allogéniques sont influencés par les mutations génétiques ainsi que par le profil de risque du patient. Par exemple, la recherche a démontré que les mutations *TP53* confèrent de mauvais résultats, avec un taux de survie de l'ordre de 15 à 20 % de taux, même avec une GCSH¹⁸.

Thérapies à l'étude

Différentes thérapies ciblées émergent pour le traitement des SMD.

1- Vénétoclax et azacitidine : Une surexpression anormale de BCL-2 a été observée chez les patients atteints de SMD à risque élevé. Le vénétoclax est une petite molécule inhibitrice de BCL-2, hautement sélective et biodisponible par voie orale. Le traitement par azacitidine augmente indirectement la sensibilité à l'inhibition de BCL-2 dans les SMD à risque élevé, en modifiant les niveaux relatifs des membres de la famille BCL-2, augmentant ainsi la sensibilité à l'inhibition du BCL-2 par le vénétoclax¹⁹.

Une étude de phase 1b à doses croissantes de vénétoclax en association avec l'azacitidine, chez des patients atteints de SMD à risque élevé nouvellement diagnostiqué, a montré un taux combiné de RC et de RCm de 77 %, avec un délai médian à la RCm de 0,9 mois et un délai médian à la RC de 2,6 mois²⁰. De plus, des réponses moléculaires ont été notées chez les patients ayant obtenu une RC ou une RC médullaire. Le vénétoclax n'a été utilisé que 14 jours en plus des doses standard d'azacitidine jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable²⁰.

L'essai de phase 3 VERONA est une étude randomisée à double

insu en cours, menée auprès de patients atteints de SMD à risque élevé n'ayant jamais reçu de traitement, comparant le vénétoclax associé à l'azacitidine versus l'azacitidine seule²¹.

En juillet 2021, la FDA a accordé la désignation de « thérapie innovante » (*breakthrough therapy*) à l'association vénétoclax plus azacitidine comme traitement systémique potentiel pour les patients atteints de SMD à risque élevé n'ayant jamais été traité.

2- Magrolimab et azacitidine : Le magrolimab est un anticorps anti-CD47 et un inhibiteur de point de contrôle immunitaire des macrophages, le premier de sa classe, qui favorise l'élimination des cellules tumorales par phagocytose. On a observé qu'il avait des effets synergiques en association avec l'azacitidine, tant *in vitro* qu'*in vivo*²².

Une étude de phase 1b a montré un taux de réponse globale au magrolimab plus azacitidine de 91 % avec un taux de RC de 42 %, et une réponse élevée chez les patients atteints de SMD présentant des mutations *TP53*, avec un taux de réponse globale de 75 % et un taux de RC de 42 %²³.

3- Pévonédistat et azacitidine : Le pévonédistat, premier agent de sa classe, est un inhibiteur sélectif de l'enzyme activant NEDD8, qui provoque la mort des cellules cancéreuses en perturbant l'homéostasie des protéines. L'essai de phase 3 PANTHER a randomisé des patients atteints de SMD à risque élevé, de LMMC ou de LMA avec 20 à 30 % de blastes, afin de recevoir un traitement de première intention avec une association de pévonédistat et d'azacitidine comparée à l'azacitidine seule. Cet essai n'a pas atteint le paramètre principal d'évaluation de survie sans événement. Cependant, dans une analyse *post hoc*, la survie globale médiane (SG) pour les patients recevant > 3 cycles était de 23,8 mois contre 20,6 mois ($p = 0,021$) et pour ceux avec > 6 cycles, la SG médiane était de 27,1 contre 22,5 mois ($p = 0,008$)²⁴.

4- Sabatolimab et azacitidine : Le sabatolimab est un anticorps IgG4 humanisé ciblant les immunoglobulines des lymphocytes T et la protéine 3 dans le domaine de la mucine (TIM-3); un récepteur co-inhibiteur impliqué dans la régulation des réponses immunitaires adaptatives et innées. TIM-3 est fortement exprimé sur les cellules immunitaires des SMD et sur les blastes leucémiques, mais non sur les cellules saines. L'association avec l'azacitidine a montré une activité antileucémique prometteuse avec un taux de réponse globale de 64,7 % et un taux combiné de RC et de RCm de 41,2 %²⁵.

Le sabatolimab a montré une réponse élevée et durable chez les patients avec une mutation *TP53*, avec un taux de réponse globale de 71,4 % et une durée médiane de réponse de 21,5 mois²⁶.

Cette association a reçu la désignation « procédure de revue accélérée » (*Fast Track*) de la FDA pour le traitement des SMD de risque élevé en mai 2021.

5- CPX-351 comme traitement de première ligne pour les SMD à risque élevé : Le CPX-351 est une formulation liposomale de daunorubicine et de cytarabine dans un rapport fixe de 1 : 5 qui a montré une activité synergique, une absorption préférentielle par les cellules leucémiques et une libération prolongée avec une

demi-vie plus longue que la chimiothérapie traditionnelle. Le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) a réalisé un essai de phase 2 du CPX-351 chez des patients atteints de SMD de risque élevé. Le traitement comprenait une phase d'induction et jusqu'à 4 cycles de consolidation avec l'option d'une greffe allogénique de cellules souches après 1 à 4 cycles. L'étude a inclus 31 patients. Le taux de réponse globale était de 87 % avec un taux combiné RC/RCi de 65 % et un taux de RCm de 228 %. Vingt-deux patients (94 %) ont subi une allogreffe de cellules souches²⁷.

Approches pour les patients atteints de SMD qui ont échoué à un AHM :

Les patients qui échouent ou rechutent après un traitement à l'azacitidine ont un très mauvais pronostic, avec une survie globale médiane allant de quelques mois à 1 an. Les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches après échec à un AHM ont une meilleure survie globale médiane que ceux traités avec les autres thérapies conventionnelles ou expérimentales²⁸.

Il n'existe pas de traitement standard largement accepté pour la plupart des patients qui échouent au traitement par AHM. Cependant, les nouvelles thérapies ciblées pour les patients présentant certaines mutations génétiques, telles que *IDH-1/2*, *BCL-2*, *CD47*, *NPM1*, *TP53* ou *FLT3*, peuvent apporter un bénéfice.

Conclusions

Les SMD continuent de poser un défi diagnostique et thérapeutique. La stratification du risque est essentielle pour une meilleure évaluation du pronostic et pour guider la thérapie. Elle doit être effectuée dès le diagnostic. Les agents hypométhylants représentent encore le traitement de première ligne pour les patients atteints de SMD à risque élevé. Plusieurs essais de première ligne sont en cours afin d'explorer des thérapies d'association qui suggèrent des synergies avec un AHM. Il n'existe pas d'approche consensuelle pour la prise en charge des patients qui rechutent ou qui ont un SMD à risque élevé réfractaire à un AHM, mais plusieurs nouveaux agents sont à l'étude. La participation à des essais cliniques est fortement encouragée pour les patients atteints de SMD à risque élevé.

Références:

1. Khoury J.D., Solary E., Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36, 1703–1719
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
3. Zeidan AM, Shallis R, Wang R, et al. *Blood Rev*. 2019;34:1-15.
4. Valent P, Orazi A, Steensma D, et al. *Oncotarget*. 2017 Sep 26; 8 (43): 73483-73500.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau M et al. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
6. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012;120 9120 (12):2454; 2465.
7. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2021;138 (supplement 1):61.
8. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419-25.
9. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 May 24;8(5):47.
10. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943-64.
11. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar; 10(3):223-32.
12. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Pharmacokinetic exposure equivalence and preliminary efficacy and safety from a randomized cross over phase 3 study (ASCERTAIN study) of an oral hypomethylating agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) compared to IV decitabine [ASH abstract 846]. *Blood*. 2019;134(suppl 1).
13. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1090-8.
14. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):345-52.
15. Montalban-Bravo, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2019; 3 (6): 922–933.
16. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36, 1703–1719
17. Nakamura R, Saber W, Martens M, et al. A Multi-Center Biologic Assignment Trial Comparing Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation to Hypomethylating Therapy or Best Supportive Care in Patients Aged 50-75 with Advanced Myelodysplastic Syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Study 1102. *Blood*. 2020; 136 (Supplement 1):75; 19-21.
18. Lindsley R, Saber W, Mar B et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017; 376:536-547.
19. Stomper, J., Rotondo, J.C., Greve, G. et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia* 2021; 35, 1873-1889.
20. Garcia JS, Wei AH, Jacoby MA, et al. Molecular Responses Are Observed across Mutational Spectrum in Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome Patients Treated with Venetoclax Plus Azacitidine. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1):241.
21. Zeidan AM, Garcia JS, Fenaux P, et al. Phase 3 VEROVA study of venetoclax with azacitidine to assess change in complete remission and overall survival in treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2021, 39:15 Suppl.
22. Feng D et al. Combination treatment with 5F9 and azacitidine enhances phagocytic elimination of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):2729.
23. Sallman DA, Al Malki M, Asch AS, et al. Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results. *J Clin Oncol*. 2020;38 (Supplement 15) 7507.
24. Sekeres M, Girshova L, Doronin V et al. Pevonedistat (PEV) + Azacitidine (AZA) Versus AZA Alone As First-Line Treatment for Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)/Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) or Acute Myeloid Leukemia (AML) with 20-30% Marrow Blasts: The Randomized Phase 3 PANTHER Trial. *Blood*. 2021 ; 138 (Supplement 1):242.
25. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase Ib Study. *Blood*. 2021; 138 (supplement1):244.
26. Garcia-Manero G, Wei A, Porkka K et al. MDS-420: Sabatolimab Plus Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients with High-/Very High-risk Myelodysplastic Syndrome (HR/vHR-MDS) and Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (ND-AML): Subgroup Analysis of a Phase 1 Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021; Volume 21, Supplement 1: S350.
27. Peterlin P, Turlure P, Chevallier P, et al. CPX 351 As First Line Treatment in Higher Risk MDS, a Phase II Trial By the GFM. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 243.
28. Prèbet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3322-7.