

À propos de l'autrice



Rena Buckstein, M.D., FRCPC

La D^{re} Rena Buckstein est clinicienne-chercheuse au *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences*, spécialisée en hématologie maligne. Elle est professeure agrégée au département de médecine de l'Université de Toronto. Elle a suivi sa formation médicale à l'Université de Boston, sa médecine interne, sa spécialité et sa subsécialité en hématologie à Toronto. Elle a par la suite fait un stage postdoctoral de recherche (fellowship) sur les lymphomes et la thérapie à haute dose à l'hôpital Sunnybrook. Elle a également obtenu un diplôme en épidémiologie clinique. Elle a dirigé le groupe de site de l'hématologie pendant 15 ans au *Odette Cancer Center* et y dirige actuellement le programme d'essais cliniques en hématologie. La D^{re} Buckstein a fondé et préside le registre national des syndromes myélodysplasiques (MDS-CAN) qui comprend plus de 1400 patients et elle est une scientifique rattachée au *Sunnybrook Research Institute*. Elle est membre du comité consultatif scientifique de l'*International MDS Foundation*, du sous-comité des essais cliniques en hématologie de la Société canadienne du cancer, coprésidente d'un groupe international de lignes directrices pour le MDS-RIGHT et a présidé des essais cliniques nationaux sur le lymphome et le SMD. Elle est autrice et coautrice de 144 publications et détient des subventions évaluées par les pairs de l'Institut de recherche de la Société canadienne du cancer (IRSCC), des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de l'Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC) et de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), qui financent la recherche entreprise à l'initiative des chercheurs dans le domaine des SMD et des lymphomes. Elle est lauréate du prix LLSC/UFCW pour la recherche sur la leucémie au Canada. Elle aime enseigner et encadrer les étudiants de premier et deuxième cycles. Ses recherches interventionnelles se concentrent sur les nouvelles thérapies biologiques et immunologiques ciblées pour les hémopathies malignes, en particulier les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéloïde aiguë, ainsi que sur l'amélioration de l'expérience transfusionnelle pour les patients atteints de SMD. Ses recherches non interventionnelles se concentrent sur la documentation longitudinale de la qualité de vie et de ses prédicteurs, ainsi que sur l'impact des facteurs liés au patient, tels que la fragilité et les déficits sur la qualité de vie et les résultats cliniques, indépendamment des facteurs pronostiques liés à la maladie. Elle collabore à la recherche sur les services de santé en ce qui concerne l'expérience « réelle » des thérapies approuvées pour le syndrome myélodysplasique et les coûts/prédicteurs de l'utilisation des ressources de soins de santé. Elle étudie actuellement l'impact de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge (ARCH) sur les résultats de la chimiothérapie chez les adultes âgés atteints de cancers lymphoïdes, ainsi que l'association de mutations spécifiques avec la maladie coronarienne occulte chez les patients atteints de SMD.

Établissement : Hématologue, *Odette Cancer Center, Sunnybrook Health Sciences*
Professeure agrégée, département de médecine, Université de Toronto
Responsable des études cliniques en hématologie
Présidente de MDS-CAN

Le traitement des syndromes myélodysplasiques en 2024 au Canada; au delà de la première ligne

Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Introduction

Les plus grands défis pour les médecins qui traitent les syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque faible et élevé, demeurent la gestion de l'anémie et/ou de la dépendance aux transfusions (DT) après l'échec des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), et les options thérapeutiques après l'échec des agents hypométhylants (AHM). Heureusement, de nouvelles thérapies sont disponibles (ou seront bientôt approuvées), et les innovations en matière de raffinement du pronostic à l'aide du séquençage de nouvelle génération (SNG) peuvent également faciliter une médecine plus précise. La présente revue met en lumière les options disponibles sur le marché (ou qui le seront bientôt) pour améliorer l'anémie et la dépendance transfusionnelle lorsque les ASE échouent et pour gérer les SMD à risque élevé lorsque les AHM échouent ou cessent d'être efficaces. Ces agents ne sont pas tous actuellement financés ou approuvés au Canada, mais certains d'entre eux sont disponibles pour un accès hors indication ou pour un achat.

Contexte des agents stimulant l'érythropoïèse

L'utilisation des ASE dans le traitement de la première ligne du SMD est recommandé par la plupart des lignes directrices pour les patients dont la charge transfusionnelle est faible et dont le taux sérique d'érythropoïétine (EPO) endogène est bas. Les taux de réponse varient entre 20 et 60 %, avec des durées médianes de réponse allant de 12 à 24 mois¹. Dans une grande série multinationale comprenant 1 698 patients, un échec primaire a été observé chez 34 % des patients et 29 % des patients ont connu un échec secondaire (après une réponse initiale) du traitement. L'échec primaire était associé à un risque plus élevé de progression vers une

leucémie myéloïde aiguë (LMA) à 5 ans, qu'un échec secondaire (13,4 % contre 8,1 %; $p = 0,001$), mais la survie médiane ne différait pas entre ces groupes (52,2 contre 60 mois; $p = 0,12$). Les facteurs pronostiques identifiés comme étant liés à l'échec aux ASE étaient : un âge > 75 ans et un risque intermédiaire défini selon le score à l'indice pronostique international révisé (IPSS-R)². Des données récentes ont montré qu'une plus grande complexité génétique (> 3 gènes mutés) est également un facteur pronostique négatif pour la réponse aux ASE³.

Options de deuxième intention après un échec aux ASE

La lénalidomide pour le SMD avec une délétion du chromosome 5q (del5q)

La lénalidomide est un traitement efficace pour les patients atteints de SMD del5q de risque faible avec dépendance transfusionnelle (DT) qui ne répondent plus ou sont réfractaires aux ASE (**Tableau 1**). Dans un essai randomisé de phase 3 comparant un placebo à deux doses de lénalidomide, la lénalidomide à 10 mg par jour pendant 21 jours sur 28 a été associée à une indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges chez 56 % des patients, avec un taux de réponse cytogénétique de 50 %. Pour l'ensemble des groupes traités par lénalidomide, la survie globale (SG) à 3 ans et le risque de LMA étaient respectivement de 56,5 % et de 25,1 %. L'indépendance à l'égard de transfusions sanguines de globules rouges (ITGR) pendant ≥ 8 semaines a été associée à des réductions de 47 % et 42 % des risques relatifs de décès et de progression en LMA ou de décès, respectivement ($p = 0,021$ et $0,048$)⁴. La durée médiane de la réponse dans cette étude était de deux ans. Dans une analyse groupée de tous les essais portant sur la lénalidomide chez les patients atteints de SMD

del5q et non-del5q, l'obtention d'une ITGR était associée à une SG améliorée. Outre un âge avancé et une numération plaquettaire plus faible, une ferritine élevée ($> 1\ 600\ \mu\text{g/L}$) et des transfusions de > 6 unités/8 semaines étaient associées à une SG inférieure⁵. La SG était de 23 mois après l'échec à la lénalidomide, avec une survie plus longue pour les patients en rechute ou en perte secondaire d'amélioration hématologique (39 mois) et chez ceux qui ont ensuite reçu des AHM (SG médiane de 39 mois)⁶. L'essai contrôlé randomisé espagnol SINTRA-REV a démontré que l'instauration de la lénalidomide avant la DT, à raison de 5 mg par voie orale (PO) par jour pendant 24 mois, a permis de retarder considérablement le délai avant la DT par rapport au placebo (66 mois contre 11,6 mois) et d'obtenir des taux élevés de rémissions cytogénétiques (87,5 %)⁷. Jusqu'à 20 % des patients arborent des mutations du gène *TP53*. Ces patients ont moins de chances d'obtenir une rémission cytogénétique et présentent un risque cumulé de leucémie sur 5 ans de 77 % (contre 24 % pour ceux qui ne présentent pas ces mutations). Ces patients présentent également des taux plus faibles d'ITGR (50 % contre 75 %)⁸. Les patients porteurs de ces mutations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et il faut envisager des AHM ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique lorsque les réponses sont perdues ou non obtenues.

La lénalidomide pour le SMD sans délétion du chromosome 5q (del5q)

Chez les 90-95 % de patients atteints de SMD à risque faible sans del5q, la lénalidomide est efficace pour inverser la DT, bien qu'à des taux et des durées très réduites (**Tableau 1**). De plus, il n'y a pas d'activité anti-clonale, comme cela a été observé chez les patients avec une del5q. Dans l'étude MDS-005, une ITGR d'une durée ≥ 8 semaines a été observée chez 27 % des patients traités par la lénalidomide. Étant donné que 90 % des patients ont répondu dans les 16 semaines, l'exposition au médicament ne devrait pas dépasser ce délai chez les patients non répondeurs. La durée médiane de l'ITGR avec la lénalidomide a été de 30,9 semaines et la SG médiane de 617 jours. Des taux de réponse plus élevés ont été observés chez les patients dont le taux initial d'érythropoïétine (EPO) endogène était $\leq 500\ \text{mU/mL}$ (34,0 % contre 15,5 % pour les patients dont le taux d'EPO endogène était $> 500\ \text{mU/mL}$). Les événements indésirables survenus sous traitement les plus fréquents

étaient la neutropénie et la thrombocytopénie⁹. La lénalidomide n'a pas eu d'effet négatif sur la qualité de vie liée à la santé, qui s'est améliorée chez les patients répondant au traitement¹⁰. Les mutations somatiques initiales peuvent prédire la réponse, car la proportion de patients ayant atteint une ITGR ≥ 8 semaines était significativement plus faible chez ceux qui présentaient des mutations *ASXL1* que chez ceux qui n'en présentaient pas (10,3 % contre 31,7 %; $p = 0,031$). Qui plus est, la proportion de patients atteignant une ITGR ≥ 8 semaines était nominalement plus élevée chez ceux présentant des mutations *DNMT3A* (43,8 %), des mutations *SF3B1* (42,9 %) et des mutations *EZH2* (44 %)¹¹.

Le luspatercept dans le SMD avec sidéroblastes en couronne (SC) ou mutation SF3B1

Les patients atteints de SMD avec SC ont des durées de réponse plus courtes aux ASE¹². Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se lie à certains ligands sélectionnés de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), ce qui inhibe la voie de signalisation SMAD2/SMAD3, permettant ainsi la maturation des érythrocytes par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé¹³. Sur la base des résultats prometteurs de l'étude de phase 2 PACE¹⁴, en particulier chez les patients avec des SC, le luspatercept a ensuite été évalué dans une étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo (MEDALIST) chez des patients avec une maladie en rechute ou réfractaire, ou ne pouvant pas recevoir d'ASE (**Tableau 1**). Une ITGR ≥ 8 semaines a été observée chez 38 % des patients du groupe luspatercept, contre 13 % des patients recevant un placebo, et sur 48 semaines, 33 % (contre 12 % dans le groupe placebo) ont atteint et maintenu une ITGR de ≥ 12 semaines. Les patients les plus susceptibles d'atteindre l'indépendance aux transfusions (IT) étaient ceux dont la charge transfusionnelle était la plus faible (80 % c. 37 % avec une charge transfusionnelle faible [< 4 unités/8 semaines] contre une charge transfusionnelle intermédiaire [4 à 6 unités /8 semaines]). La probabilité de réponse au luspatercept était très faible (9 %) chez les patients présentant une charge transfusionnelle élevée (≥ 6 unités/8 semaines). Le luspatercept a permis d'obtenir des taux d'ITGR de 40 %, contrairement aux faibles taux de réponse aux ASE observés, lorsque le taux d'EPO endogène dépasse 200 U/L. Malheureusement, certains patients

Agent	Étude	Devis	IT	Détails
Lénalidomide del5q	Phase 3 MDS-003 MDS-004	Lénalidomide c. placebo	56 %	<ul style="list-style-type: none"> • L'atteinte d'une ITGR est associée à une amélioration de la SG • Durée médiane de l'IT : 2 ans • Les AHM peuvent être efficaces après la lénalidomide • 10 à 20 % présentent des mutations TP53 : réponses et durée plus faibles; SSL plus faible • Une amorce avant la DT est associée à une SST améliorée
Lénalidomide non del5q	Phase 3 MDS-005	Lénalidomide c. placebo	27 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pas très durable • Myélosuppression • Amélioration de la QV chez les répondants • Des réponses supérieures avec des taux d'EPO plus bas au départ et absence de mutations ASXL1
Luspatercept	Phase 3 MEDALIST	Luspatercept c. placebo	38 %	<ul style="list-style-type: none"> • Seulement pour les SMD-SC et DT • Réponse associée à une charge transfusionnelle plus faible, taux d'EPO plus bas • Plus longue période d'IT : 31 semaines • Réponse agnostique aux mutations somatiques • Les doses les plus élevées sont souvent nécessaires (1,75 mg/kg)
Imételstat	Phase 3 IMERGE	Imételstat c. placebo	40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients recrutés avaient une charge transfusionnelle plus élevée que dans MEDALIST • Durée médiane d'IT : 52 semaines • Actif dans les sous-types non SC et charge transfusionnelle élevée • Activité anti-clonale appréciée
Décitabine-cédazuridine	Phase 3 ASCERTAIN	Décitabine PO c. IV	48 %	<ul style="list-style-type: none"> • Comprend 69/133 patients d'un essai plus large incluant le risque élevé • Myélosuppression : neutropénie (59 %) et thrombocytopénie (58 %) • SG médiane et SSL non atteinte

Tableau 1 : Essais cliniques sur les traitements pour la maladie à risque faible, après un échec aux ASE; avec l'aimable autorisation de Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Abréviations : AHM : agents hypométhylants; ASE : agents stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; DT : dépendance transfusionnelle; IT : indépendance aux transfusions; ITGR : indépendance transfusionnelle aux globules rouges; IV : intraveineux; PO : per os; QV : qualité de vie; RC : réponse complète; SC : sidéroblastes en couronne; SG : survie globale; SMD-SC : syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne; SSL : survie sans leucémie; SST : survie sans transformation; TRO : taux de réponse objective.

Agent	Étude	Devis	IT	Détails
CHIMIO en induction	Plusieurs		9 à 11 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Transition vers la greffe
Vénétoclax	Phase 1/2	En mode ouvert	IT 36 %; RC 7 %; SG : 12,6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Transition vers la greffe • Myélosuppression ++
Ivosidénib	Phase 1	En mode ouvert	TRO 83 % RC 39 % SG : 36 mois IT 67 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les 3 % avec mutations IDH1 • Non remboursé • Syndrome de différenciation et allongement de l'intervalle QTc
Énasidénib	Phase 1	En mode ouvert	TRO 43 % RC 35 % SG : 20 mois IT 30 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les 5 % avec mutations IDH2 • Non remboursé

Tableau 2 : Essais cliniques sur les traitements, après un échec aux AHM; avec l'aimable autorisation de Rena Buckstein, M.D., FRCPC
Abréviations : AHM : agents hypométhylants; IT : indépendance aux transfusions; RC : réponse complète; SG : survie globale; TRO : taux de réponse objective.

traités par luspatercept ont encore eu besoin de transfusions intermittentes de globules rouges et la durée médiane de la plus longue période d'IT a été de 30,6 semaines (contre 13,6 semaines dans le groupe placebo). Un autre enseignement tiré de cette étude est que la plupart des patients ont finalement eu besoin de la dose la plus élevée de luspatercept (1,75 mg/kg) pour obtenir ou maintenir une réponse. Chez les patients ayant une charge transfusionnelle modérée ou des taux d'EPO > 200 U/L, il est raisonnable de commencer le luspatercept à 1,33 mg/kg et d'augmenter rapidement la dose, étant donné les taux de réponse plus faibles attendus chez ces patients¹⁵. Un essai à devis ouvert de phase 3b examinant le luspatercept à la dose maximale de 1,75 mg/kg est en cours.

Dans certains cas, le luspatercept a permis d'obtenir une ITGR ou une réduction pertinente de la charge transfusionnelle par rapport à la valeur initiale, et qui a été perdue par la suite. Dans une étude du *Moffitt Cancer Center* aux États-Unis, 5/7 (71 %) patients ayant perdu la réponse au luspatercept ont répondu à l'ajout d'ASE (2^e échec), mais le taux de réponse n'était que de 17 % (3/18) chez les patients ayant subi un échec primaire au luspatercept¹⁶. Le luspatercept, en association avec le roxadustat et la lénalidomide, est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques prospectifs pour les patients chez qui le traitement par ASE a échoué.

L'iméltelstat

L'iméltelstat, qui n'est présentement pas disponible au Canada, est un oligonucléotide qui se lie au modèle d'ARN de la télomérase humaine et agit comme un puissant inhibiteur compétitif de l'activité enzymatique de la télomérase. En ciblant les cellules qui ont une activité télomérase accrue, l'iméltelstat induit sélectivement l'apoptose des cellules progénitrices hématopoïétiques malignes, ce qui facilite la récupération de la moelle osseuse et l'amélioration de l'érythropoïèse^{17,18}. IMERGE a évalué l'iméltelstat par rapport à un placebo dans le cadre d'une étude à double insu (randomisation 2:1) incluant une population de patients DT à risque faible semblable à celle de MEDALIST, mais dans tous les sous-types de SMD selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO), à tous les niveaux d'EPO et dans une population plus lourdement DT (médiane de 6 unités/8 semaines) (**Tableau 1**). Le médicament a été administré par voie intraveineuse (IV) à une dose fixe de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

Des sidéroblastes en couronne ont été observés chez 62 % des patients. Une ITGR ≥ 8 semaines a été atteinte chez 40 % des patients du groupe iméltelstat contre 15 % des patients du groupe placebo. Le taux de réponse objective (TRO) était plus élevé chez les patients avec SC (45 %) mais restait tout à fait respectable chez les patients atteints de SMD sans SC (32 %). Le TRO de 34 % était par ailleurs assez impressionnant pour les patients qui avaient une DT importante, définie comme > 6 unités/8 semaines. Il était encore plus élevé (TRO : 45 %) pour ceux qui avaient de 4-6 unités/8 semaines. La durée médiane de l'ITGR dans le groupe iméltelstat était de 51,6 semaines contre 13 semaines dans le groupe placebo. L'augmentation médiane de l'hémoglobine sanguine était de 35,5 g/L. Une activité anti-clonale a également été observée, comme le montre l'obtention de réponses cytogénétiques chez 35 % des patients dans le groupe iméltelstat. De plus, la réduction de la fréquence allélique des variants de *SF3B1*, *TET2*, *DNMT3A* et *ASXL1* était numériquement plus importante avec l'iméltelstat qu'avec le placebo et était en corrélation avec l'ITGR. Une amélioration de la fatigue a été observée plus rapidement avec l'iméltelstat, et une proportion plus élevée de patients ayant répondu à cet agent a montré une amélioration soutenue et pertinente des scores de fatigue par rapport aux patients n'ayant pas répondu. L'iméltelstat a cependant entraîné une thrombocytopénie (62 %) et une neutropénie (68 %) de grade 3-4 réversible. Cet agent, qui vient tout juste d'être approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis et, espérons-le, sera ensuite soumis à l'approbation de Santé Canada¹⁹.

Les agents hypométhylants

Malgré le bénéfice de survie observé avec les AHM dans la maladie à risque élevé, les AHM azacitidine et décitabine ont une activité en monothérapie dans les SMD à risque faible. Dans l'étude ASCERTAIN, 69 des 133 patients recrutés présentaient une maladie à risque faible (93 % INT-1, 7% faible). Le TRO de la décitabine/cédazuridine orale (rémission complète [RC], rémission partielle [RP] ou RC + amélioration des paramètres hématologiques dans la moelle) était de 57 %, et le taux d'ITGR étaient de 48 %. Cet agent a été associé à de la neutropénie (59 %) et de la thrombocytopénie (58 %). Avec un suivi médian d'environ 32 mois, la survie médiane sans leucémie (SSL) ou la SG n'a pas été atteinte²⁰. L'azacitidine sous-cutanée et la décitabine IV pendant 3

jours sont également actives en monothérapie dans les SMD à risque faible²¹, mais elles sont moins pratiques à administrer que la décitabine-cédazuridine orale, qui est pharmacocinétiquement identique à la décitabine IV. Dans une étude rétrospective récente du *MD Anderson Cancer Center* et du *Moffitt Cancer Center*, le TRO des AHM dans les SMD à risque faible était de 36 %. Le nombre médian de cycles administrés était de 6 (intervalle 1 à 64 cycles) et la durée médiane de la réponse était de 7 mois (intervalle 1 à 73 mois). La majorité (54 à 77 %) des patients continuaient à présenter une maladie à risque faible au moment de l'échec à l'AHM, telle qu'évaluée par l'IPSS-R et l'IPSS. La survie médiane sans transformation et la SG étaient respectivement de 15 et 17 mois, sans qu'aucune différence n'ait été observée entre les deux types d'AHM administrés. Les patients dont le risque est resté faible au moment de l'échec de l'AHM ont bénéficié d'une SG plus longue (3 ans). Ceux qui ont reçu une thérapie de sauvetage (par rapport aux meilleurs soins de soutien) ont également vécu plus longtemps²².

Le traitement de deuxième ligne chez les patients ayant une maladie à risque élevé

La SG médiane des patients atteints de SMD à risque élevé et traités par AHM est de 17,5 mois²³, et la durée médiane de la réponse est de 9 à 15 mois. Les patients qui rechutent ou qui sont réfractaires à un AHM en traitement de première ligne ont une survie courte de 4 à 6 mois²⁴, et moins d'un tiers d'entre eux survivent un an²⁵. Un modèle pronostique post-AHM composé de l'âge, du statut de performance, d'un caryotype complexe, de blastes médullaires > 20 %, de la numération plaquettaire et de la dépendance aux transfusions de globules rouges, sépare en deux catégories de risque les patients atteints de SMD évalués après l'échec à un AHM : un risque plus faible avec une SG médiane de 11 mois, et un risque plus élevé avec une SG médiane de 4,5 mois²⁶. La résistance aux AHM peut être définie comme une résistance primaire comprenant l'un des éléments suivants : maladie stable sans l'un des éléments suivants; amélioration des paramètres hématologiques, RC ou RP, moelle hypoplasique et pancytopenique ou progression vers un SMD à risque plus élevé ou une LMA après 4 à 6 cycles. Il y a résistance secondaire lorsque, après une réponse initiale (RC, RP ou améliorations des paramètres hématologiques), le patient présente l'un des scénarios de résistance primaire²⁷. Il convient d'appliquer les critères de

réponse et de progression révisés consensuels de l'*International Working Group (IWG)* pour la maladie à risque élevé²⁸. Quelles sont les options thérapeutiques actuelles pour ces patients? Malheureusement, en l'absence de GCSH ou d'essai clinique, les options thérapeutiques sont présentement limitées.

Chimiothérapie intensive

Une chimiothérapie d'induction de type LMA peut être envisagée chez des patients sélectionnés présentant un SMD avec un bon état de performance, en tant que transition (pont) vers la greffe, ce qui s'est traduit par une SG médiane de 8,9²⁴ à 10,8 mois²⁹ et un TRO de 41 % (**Tableau 2**). Chez les patients qui progressent vers la LMA, le CPX-351 peut être une autre option de traitement pour les patients candidats à une GSCH³⁰ et cette stratégie est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques pour les patients atteints de SMD à risque élevé.

Vénétoclax

Une augmentation des taux de BCL-2 et une diminution des taux de MCL-1 ont été décrites à la suite d'un traitement par AHM. Il est possible que le vénétoclax puisse rétablir la réactivité des cellules résistantes aux AHM (**Tableau 2**)³¹. Dans une étude multicentrique à devis ouvert menée chez 44 patients atteints de SMD récidivant/réfractaire (R/R), le vénétoclax, à des doses croissantes (100 à 400 mg x 14 jours), a été évalué en association avec l'azacitidine, aux doses habituelles. La posologie recommandée pour la phase 2 a été fixée à 400 mg PO par jour x 14 jours. Chez les 37 patients dont la réponse a pu être évaluée, le taux de RC était de 7 % et le taux de RC médullaire de 32 %, avec un délai médian de réponse de 1,2 mois et une durée médiane de réponse de 8,6 mois. Parmi ceux ayant obtenu une RC médullaire, 43 % ont également obtenu une amélioration hématologique, et 36 % des patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle aux globules rouges et aux plaquettes pendant 4,3 mois. La SG médiane était de 12,6 mois, la SSP médiane de 8,6 mois et 21 % des patients ont pu bénéficier d'une GCSH. Il s'agit donc d'une option thérapeutique pour réduire le nombre de blastes chez les patients admissibles à la GCSH. Ce schéma thérapeutique est hautement myélosuppresseur, avec une neutropénie fébrile observée chez 34 % des patients et une pneumonie chez 23 % d'entre eux. Des décès, éventuellement liés à ce traitement, sont survenus chez 9 % des patients dans les 30 jours suivant le dernier

traitement de l'étude. Le TRG chez les six patients porteurs de mutations *IDH2* dans cette étude était de 83 %³². D'autres études sur cette association d'agents sont en cours (NCT04160052).

Inhibiteurs d'*IDH1* et d'*IDH2*

Bien que les mutations *IDH* soient peu fréquentes dans les SMD (3,6 % *IDH1*, 5 % *IDH2*), la FDA a approuvé l'ivosidénib, un inhibiteur d'*IDH1*, sur la base d'une étude de phase 1 menée chez 18 adultes âgés de 61 à 82 ans atteints de SMD R/R avec *IDH1* muté (**Tableau 2**). À la dose de 500 mg PO par jour, 83 % des patients ont obtenu une réponse objective et 39 % une RC, après une médiane de deux mois de traitement. Globalement, la durée médiane du traitement était de 9,3 mois et la survie globale de 36 mois. Parmi les neuf patients qui présentaient une DT aux globules rouges ou aux plaquettes au départ, 67 % ont obtenu une IT. Les toxicités peuvent inclure le syndrome de différenciation et l'allongement de l'intervalle QTc³³. L'étude du GFM IDIOME, qui est en cours, confirme les taux de réponse élevés (50 %) dans les SMD R/R avec *IDH1* muté traités par ivosédinib (n = 7/13) et même dans la maladie à risque faible avec une anémie résistante à l'EPO³⁴. L'énasidénib, un inhibiteur d'*IDH2*, est également actif en monothérapie chez 48 % des patients atteints de SMD réfractaire à un AHM et présentant des mutations *IDH2* (RC 35 %, RC médullaire + amélioration hématologique 13 %, ITGR 30 %) (**Tableau 2**)³⁵. Dans cette étude, la SG médiane était de 20 mois, mais elle n'a pas encore été atteinte chez les 8 patients ayant obtenu une RC ou une RC médullaire. De nombreux essais cliniques évaluent l'ivosédinib, l'énasidénib et de nouveaux inhibiteurs d'*IDH* en association avec des AHM en première ligne et en rechute. Il y a une pléthore d'essais cliniques en cours sur des agents expérimentaux et des associations dans le SMD R/R et la LMA. La thérapie par lymphocytes T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) dirigée contre les antigènes myéloïdes, notamment CD33, CD123, CLL-1, CD70 et TIM-3³⁶, est également à l'étude dans la maladie en rechute ou réfractaire³⁷.

Conclusion

De nouveaux agents destinés à être utilisés en deuxième intention dans les SMD à risque faible ou élevé font leur apparition, malgré une stagnation de près d'une décennie. Les essais cliniques restent essentiels pour progresser et le séquençage de nouvelle génération en

série est d'une extrême importance pour aider à guider les thérapies de précision, telles que le luspatercept pour les maladies avec *SF3B1* muté, la lénalidomide pour les maladies del5q, et l'ivosédinib et l'énasidénib pour les maladies avec *IDH1* et *IDH2* mutés. De nouveaux agents de maturation érythroïde se profilent à l'horizon et nous attendons les résultats de l'étude VERONA (phase 3 de Vén/Aza c. Aza seul) en tant que traitement de première intention pour la maladie à risque élevé, qui pourrait bien établir une nouvelle norme de soins dans ce contexte.

Autrice correspondante :

Rena Buckstein, M.D., FRCPC

Courriel : rena.buckstein@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers :

Financement à la recherche : BMS, TAIHO;

Honoraires : BMS, TAIHO, AbbVie

Références :

1. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. Jan 15 2008;111(2):574-82.
2. Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. May 10 2017;35(14):1591-1597. doi:10.1200/JCO.2016.71.3271
3. Caballero JC, Dávila J, López-Pavía M, et al. Outcomes and effect of somatic mutations after erythropoiesis stimulating agents in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2024;15:20406207231218157. doi:10.1177/20406207231218157
4. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. Oct 6 2011;118(14):3765-76. doi:10.1182/blood-2011-01-330126
5. Santini V, Giagounidis A, Pelligra CG, et al. Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Sep 2022;22(9):e874-e883. doi:10.1016/j.clml.2022.05.001
6. Prebet T, Cluzeau T, Park S, et al. Outcome of patients treated for myelodysplastic syndromes with 5q deletion after failure of lenalidomide therapy. *Oncotarget*. Oct 10 2017;8(47):81926-81935. doi:10.18632/oncotarget.18477
7. López Cadenas F, Lumbreras E, González T, et al. Evaluation of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent Low Risk Del(5q) MDS Patients. Final Results of Sintra-REV Phase III International Multicenter Clinical Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1109-1111. doi:10.1182/blood-2022-168718
8. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. May 20 2011;29(15):1971-9. doi:10.1200/jco.2010.31.8576

9. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 09 01 2016;34(25):2988-96. doi:10.1200/JCO.2015.66.0118
10. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. The Effect of Lenalidomide on Health-Related Quality of Life in Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes: Results From the MDS-005 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Feb 2018;18(2):136-144.e7. doi:10.1016/j.clml.2017.12.004
11. Santini V, Fenaux P, Giagounidis A, et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia*. Mar 2021;35(3):897-900. doi:10.1038/s41375-020-0961-3
12. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. Jan 1995;89(1):67-71. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb08909.x
13. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. Apr 2014;20(4):408-14. doi:10.1038/nm.3512
14. Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol*. Aug 23 2022;JCO2102476. doi:10.1200/JCO.21.02476
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 01 09 2020;382(2):140-151. doi:10.1056/NEJMoa1908892
16. Komrokji RS, Aguirre LE, Al Ali N, et al. Synergistic Activity of Luspatercept and Erythroid Stimulating Agents Combination for Treatment of Anemia in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):6917-6919. doi:10.1182/blood-2022-169560
17. Wang X, Hu CS, Petersen B, et al. Imetelstat, a telomerase inhibitor, is capable of depleting myelofibrosis stem and progenitor cells. *Blood Adv*. Sep 25 2018;2(18):2378-2388. doi:10.1182/bloodadvances.2018022012
18. Asai A, Oshima Y, Yamamoto Y, et al. A novel telomerase template antagonist (GRN163) as a potential anticancer agent. *Cancer Res*. Jul 15 2003;63(14):3931-9.
19. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 20 2024;403(10423):249-260. doi:10.1016/S0140-6736(23)01724-5
20. Garcia-Manero G, McCloskey JK, Griffiths EA, et al. Oral Decitabine/Cedazuridine in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome: A Longer-Term Follow-up of from the Ascertain Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):66-66. doi:10.1182/blood-2021-144648
21. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 09 28 2017;130(13):1514-1522. doi:10.1182/blood-2017-06-788497
22. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer*. Mar 15 2015;121(6):876-82. doi:10.1002/cncr.29145
23. Adès L, Girshova L, Doronin VA, et al. Pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk MDS/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast-percentage AML. *Blood Adv*. Sep 13 2022;6(17):5132-5145. doi:10.1182/bloodadvances.2022007334
24. Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. Aug 20 2011;29(24):3322-7. doi:10.1200/JCO.2011.35.8135
25. Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer*. Aug 15 2010;116(16):3830-4. doi:10.1002/cncr.25247
26. Prebet T, Fenaux P, Vey N, Myelodysplasies GfD. Predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes after failure of azacitidine: validation of the North American MDS consortium scoring system. *Haematologica*. Oct 2016;101(10):e427-e428. doi:10.3324/haematol.2016.150714
27. Santini V. How I treat MDS after hypomethylating agent failure. *Blood*. Feb 07 2019;133(6):521-529. doi:10.1182/blood-2018-03-785915
28. Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. Apr 27 2023;141(17):2047-2061. doi:10.1182/blood.2022018604
29. Ball B, Komrokji RS, Adès L, et al. Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. Aug 28 2018;2(16):2063-2071. doi:10.1182/bloodadvances.2018015529
30. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. Sep 10 2018;36(26):2684-2692. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112
31. Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacitidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies. *Leukemia*. Aug 2014;28(8):1657-65. doi:10.1038/leu.2014.44
32. Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. Feb 2023;98(2):272-281. doi:10.1002/ajh.26771
33. Sallman DA, Foran JM, Watts JM, et al. Ivosidenib in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome (R/R MDS): Updated enrollment and results of a phase 1 dose-escalation and expansion substudy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):7053-7053. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7053
34. Sebert M, Cluzeau T, Beyne Rauzy O, et al. Ivosidenib Monotherapy Is Effective in Patients with IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome (MDS): The Idiome Phase 2 Study By the GFM Group. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):62-62. doi:10.1182/blood-2021-146932
35. DiNardo CD, Venugopal S, Lachowicz C, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. *Blood Adv*. Jun 13 2023;7(11):2378-2387. doi:10.1182/bloodadvances.2022008378
36. Vishwasrao P, Li G, Boucher JC, Smith DL, Hui SK. Emerging CAR T Cell Strategies for the Treatment of AML. *Cancers (Basel)*. Feb 27 2022;14(5)doi:10.3390/cancers14051241
37. Chua CC, Cheok KPL. Taking a step forward in CAR T-cell therapy for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Lancet Haematol*. Mar 2023;10(3):e161-e162. doi:10.1016/S2352-3026(23)00002-9