

2^{emes} ACTUALITES ONCO-GERIATRIQUES NORMANDES

LES MYELODYSPLASIES

Deauville Pont-L'Evêque, 11/10/2014

Dr S. CHEZE

(Service Hématologie Clinique)

cheze-s@chu-caen.fr



CHUCaen



Réseau d'Hématologie du Calvados de l'Orne & de la Manche

ACTUALITES

DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

- CLASSIFICATION WHO 2013
- IPSS et R- IPSS
- Quel bilan effectuer au diagnostic?
- TRAITEMENTS DES MDS « bas risque »
 - ✓ EPO
 - ✓ LENALIDOMIDE
 - ✓ CHELATION
 - ✓ Observatoire régional MYELODI
- TRAITEMENTS DES MDS « haut risque »
 - ✓ 5-AZACITIDINE

Introduction

Myélodysplasies (MDS) = groupe hétérogène d'hémopathies acquises, clonales, caractérisées par un dysfonctionnement médullaire

- ◆ Anomalies de maturation des 3 lignées hématopoïétiques
- ◆ Insuffisance médullaire par hématopoïèse inefficace
- ◆ Cytopénie(s) +/- marquée(s)

**Affections du sujet âgé à prédominance masculine (1.5 à 2/1)
médiane 65 -70 ans ; fréquence augmente avec l'âge**

Epidémiologie et facteurs étiologiques (1)

- ◆ Incidence : 5 /100 000 hab./an
- ◆ Augmentation de l'incidence (?)
- ◆ Hémopathies primitives (90 %)

10 % secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie
agents alkylants ++ et associations - délai 3 à 7 ans

(Endoxan*, Alkeran*, Chloraminophène*, Natulan*, Caryolysine*,
Carmustine*, busilvex*, belustine*)

Epidémiologie et facteurs étiologiques (2)

- ◆ Exposition aux radiations ionisantes :
risque ++ si radiothérapie avec irradiation médullaire
- ◆ Exposition aux agents chimiques → relation
solvants/hydrocarbures et MDS (benzène++ et dérivés)
- ◆ Pesticides, herbicides, engrais, tabac (suspectés)

Genèse multifactorielle des MDS

CLASSIFICATION OMS DES MYELOYDYSPLASIES (WHO 2013)

- CYTOPENIE REFRACTAIRE (AR/NR/TR/MDS U) => RCUD
- CYTOPENIE REFRACTAIRE avec dysplasie multi-lignée => RCMD
- ANEMIE REFRACTAIRE SIDEROBLASTIQUE (ARSI)
- ANEMIE REFRACTAIRE avec EXCES de BLASTES (AREB) :
 - AREB I (blastes : < 5% sang, 5 à 9 % MO)
 - AREB II (blastes : 5 à 20% sang, 10 à 20 % MO)
- MDS del 5 q
- LMMC (< 5%, 5-9 %, 10-19% blastes)

International Prognostic Scoring System (IPSS)

	Valeur score				
Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2.0
Blastes moelle (%)	<5	5–10	–	11–20	21–30
Caryotype*	Bon	Intermédiaire	Mauvais		
Cytopénies†	0/1	2/3			

Score combiné	Groupe risque IPSS	Évolution en LAM (%)	Médiane d'évolution en LAM (années)	Médiane de survie (années)
0	Bas	19	9.4	5.7
0.5–1.0	Int-1	30	3.3	3.5
1.5–2.0	Int-2	33	1.1	1.2
>2	Elevé	45	0.2	0.4

*Bon: diploïde, -Y, del(5q), del(20q) ; Mauvais: complexe (3q26 anom), anomalie chromosome 7 ; intermédiaire: autres.

†Hémoglobine <10 g/dL, neutrophiles <1.5 x 10⁹/L, plaquettes <100 x 10⁹/L. Int, intermédiaire.

Faderl S, et al. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 2005:2144-2154.

List AF, et al. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004:297-317.

SCORE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (IPSS)

4 groupes pronostiques

- risque faible (0)
- risque intermédiaire faible INT-1(0,5-1)

BAS
RISQUE

- risque intermédiaire fort INT-2(1,5-2)
- risque élevé (>2)

HAUT
RISQUE

Nouveau score cytogénétique

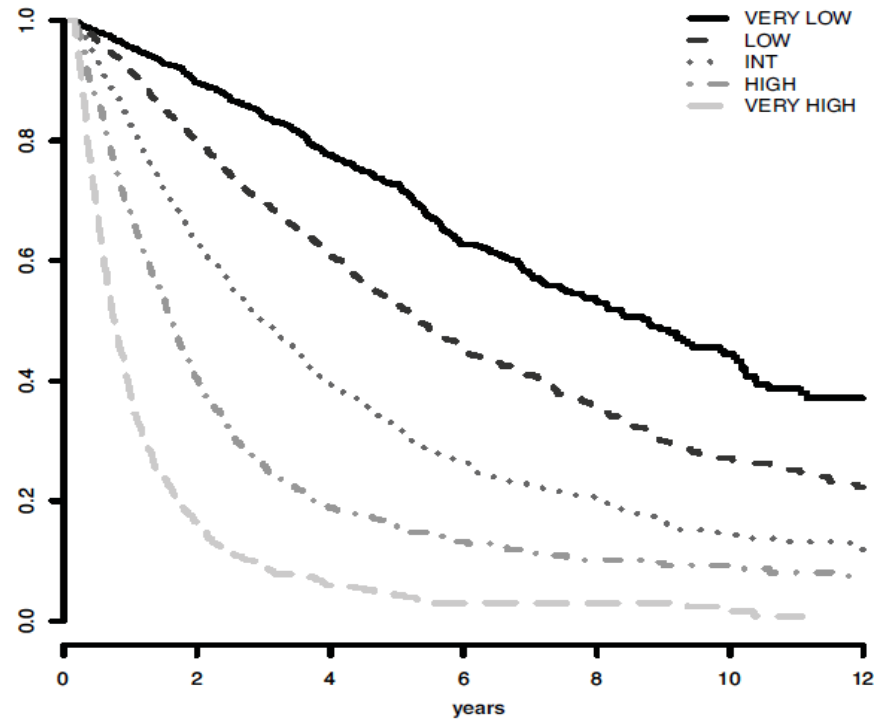
Très Bon (3,9% des patients)	Bon (65,7% des patients)	Intermédiaire (19,2% des patients)	Mauvais (5,4% des patients)	Très mauvais (5,8% des patients)
Del (13q) -Y	Caryotype normal <i>Anomalies cytogénétiques isolées :</i> Del (5q) Del (20q) Del (12p) <i>Anomalies cytogénétiques doubles :</i> Une anomalie cytogénétique associée à une Del (5q)	<i>Anomalies cytogénétiques isolées</i> Del (7q) +8 i(17q) +19 Toutes les autres anomalies cytogénétiques non citées ailleurs <i>Anomalies cytogénétiques doubles:</i> Toutes les anomalies cytogénétiques doubles non citées ailleurs	<i>Anomalies cytogénétiques isolées</i> -7 Der(3q) <i>Anomalies cytogénétiques doubles:</i> Une anomalie cytogénétique associée à del(7q) ou -7 Caryotype complexe avec 3 anomalies cytogénétiques	Caryotype complexe avec plus de 3 anomalies cytogénétiques
60,8 mois (HR 0,5)	48,6 mois (HR 1,0)	26,1 mois (HR 1,6)	15,8 mois (HR 2,6)	5,9 mois (HR 4,2)

Score IPSS-R

	0 point	2 Points	4 Points	6 Points	8 Points
Score cytogénétique	Très bon	Bon	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
% de blastes médullaires	<5%	5-10%	11-20%	21-30%	
Taux d'hémoglobine	≥10	< 10			
Taux de PNN	> 0,8	≤ 0,8			
Taux de plaquettes	≥ 100	< 100			

Groupe pronostique	Points	Survie Globale médiane	Transformation leucémique (25%)
Très bon	0-2	9 ans	NA
Bon	3-5	5,5 ans	10,7 ans
Intermédiaire	6-7	2,9 ans	3,8 ans
Mauvais	8-9	1,7 ans	1,4 an
Très mauvais	>9	0,7 an	0,7 an

Impact sur la survie de l'IPSS-R



SCORE PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (R-IPSS)

5 groupes pronostiques

- très bon risque
- bon risque
- risque intermédiaire

- risque mauvais
- risque très mauvais

BAS
RISQUE

HAUT
RISQUE

BILAN DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE 2014

- NFS, plaquettes + réticulocytes et frottis sanguin
- Myélogramme → richesse, pourcentage blastes, évaluation dysmyélopoïèse et coloration de Perls
 - ☞ Caryotype médullaire (minimum 20 mitoses)
 - si échec => FISH (monosomie 7, trisomie 8) < 70 ans
 - rechercher délétion 5q si tableau évocateur
 - * congélation MO +/- sang
 - * BOM si MO pauvre (recherche myélofibrose)
- ◆ - Dosage EPO + coeff. Sat. transferrine/ferritine
- ◆ - Dosages créatinine/vit B12/Folates/TSH
- ◆ - Bilan pré-transfusionnel avec phénotypage érythrocytaire
- Recherche d'une mutation du gène JAK 2 si ARSI avec thrombocytose

MDS OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

- ❖ Réduire les cytopénies
- ❖ Améliorer la qualité de vie

BAS
RISQUE

- Retarder l'évolution leucémique
- Prolonger la survie

HAUT
RISQUE

MDS / TRAITEMENTS

SMD FAIBLE RISQUE

- Supports transfusionnels
- EPO +/- G-CSF
- Autres : Lénalidomide (del 5q), Thalidomide, chélateurs du fer

SMD HAUT RISQUE

- Allogreffe chez patients « jeunes »
- Chimiothérapie : anthracyclines / cytarabine
- Agents hypométhylants : 5-Azacitidine (VIDAZA)
Décitabine (5 aza 2 deoxycytidine)

EPO

RECOMMANDATIONS MDS 2013

- si MDS bas risque
- si EPO < 500 UI et Hb < 10 g/dl

traitement initial 8 à 12 semaines dose 900 UI/kg/sem

traitement entretien pour Hb entre 11 et 12 g/dl en
diminuant ou espaçant les injections

- 60% RO / pas de différence entre les EPO

Si échec EPO : G-CSf/Lenalidomide/Azacitidine

LENALIDOMIDE

- SMD avec del 5q isolée IPSS faible ou int-1
- 5mg/j ou 10 mg/j 21j/28
- 1ere ligne si EPO>500 ou si échec EPO
- Autres SMD : uniquement protocoles

- durée de traitement idem EPO (MDS 2013)

Revlimid est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées (AMM 2014)

Transfusion CGR (1)

Traitement symptomatique des MDS

➔ supports transfusionnels

◆ Transfusion de culots globulaires phénotypés déleucocytés

si anémie symptomatique

si hémoglobine < 8 g/dl (< 9 g/dl si co-morbidité)

◆ Transfusion de culots globulaires avec objectif

Hb > 10-11 g/dl ➔ meilleure qualité de vie

Transfusion CGR (2)

Recommandations identiques pour autres hémopathies chroniques mais dans les MDS :

- Transfusions à envisager sur le long terme
 - Patients souvent âgés avec comorbidités et tolérance de l'anémie médiocre
-
- ◆ **Risque d'hémochromatose transfusionnelle → complications hépatiques, cardiaques et endocriniennes**

En routine : suivre le nombre de concentrés érythrocytaires transfusés

- ◆ 1 CE ou CGR (175 ml, hte 65 %) apporte 150 à 200 mg fer
- ◆ 20 CE entraînent une saturation du système réticulo-endothélial



Recommandations

Initiation de la chélation du fer si > 20 CG et/ou si ferritine > 1000 µg/l

Chélation : traitement

- **DEFEROXAMINE (DESFERAL*)**
- **DEFERIPRONE (FERRIPROX*)** Pas d'AMM MDS
- **DEFERASIROX(EXJADE*)**

DEFEROXAMINE (DESFERAL*)

- SC 50 à 80 mg/kg 8 à 12H/j 6j/7
- Effets sec. : cataracte, neuropathie optique
- Surveillance ophtalmo/an
- Administration par diffuseur ou pompe portable

L'administration par perfusion IV lente pendant les transfusions n'est pas recommandée.

DEFERASIROX (EXJADE*)

- Chélateur tridenté
- PO 20 à 30 mg/Kg/j ; 1 prise/j
- toxicité rénale
- Effets secondaires gastro-intestinaux et cutanés
- CI si clairance < 60 ml/mn

Amélioration survie globale des patients avec chélation

Etudes rétrospectives sur SMD faible risque (1)

Study	N	IPSS	Survival	All patients	Non-chelated patients	Chelated patients	p-value	Comment
Leitch 2008	36	Low/Int-1	Median OS 4-yr survival rate	38 mo	40 mo 43%	Not reached 64%	0.003 0.003	
Rose 2010	97	Low: 46% Int-1: 54%	Median OS from diagnosis Median OS with adequate vs. weak chelation	NA	53 mo NA	124 mo 124 vs. 85 mo	< 0.0003 < 0.001	Survival differences even stronger in heavily transfused and younger (< 77 yo) patients Adequate chelation strongly associated with survival benefit compared to weak one
Komrokji 2011	97	Low: 33%* Int-1: 67%*	Median OS	NR	34 mo	59 mo	0.013	
Leitch 2011	175	Low/Int-1	Projected OS Projected median OS of non-RARS Projected median OS of RARS 5-yr OS survival rate of non-RARS 5-yr OS survival rate of RARS	99 mo	44 mo 99 mo 39% 72%	Not reached 134 mo 92% 76%	p < 0.0001 p < 0.0001 0.04 NS	The association between ICT and OS in non-RARS MDS seems stronger than in RARS

* Numbers for chelated patients; HR, hazard ratio; mo, months; NA, non-applicable; NR, not reported.

Leitch H, et al. Clin Leukemia. 2008;2:205-11. Rose C, et al. Leukaemia Res. 2010;34:864-70. Komorokji RS, et al. Blood. 2011;118:abstract 2776.

Leitch H, et al. Blood. 2011;118:abstract 1732.

Amélioration survie globale des patients avec chélation

Etudes rétrospectives sur SMD faible risque (2)

Study	N	IPSS	Survival	All patients	Non-chelated patients	Chelated patients	p-value	Comment
Neukirchen 2012	188	Low: 37%* Int-1: 46%* Int-2: 14%* High: 3%*	Median OS	NR	49 mo	75 mo	0.002	Difference in median OS between chelated and non-chelated patients was observed in the lower-risk group (0.008), but not in the higher risk group
Remacha 2012	228	Low and Int-1	Median OS	NR	105 mo	133 mo	0.009	
Delforge 2012	186	Low/Int-1: 68% Int-2/High: 9%	Median OS in Low/Int-1	87 mo	37 mo	126 mo	< 0.001	
de Witte 2012	1000	Low and Int-1	Adjusted HR	NA	1	0.51		ICT halves HR for early mortality in transfused MDS patients with SF > 1,000 µg/L
Lyons 2013	600	Low: 43% Int-1: 57%	Median OS from diagnosis	NR	48,7 mo	96,8 mo	< 0.0001	OS in patients chelated for ≥6 months was 102,5 mo

Etude prospective phase III TELESTO en cours comparant Deferasirox vs Placebo

* Numbers for chelated patients; HR, hazard ratio; mo, months; NA, non-applicable; NR, not reported.

Neukirchen J, et al. Leukemia Res. 2012;36:1067-70; Remacha A, et al. Blood. 2012;120:abstract 1723; Delforge M, et al. EHA. 2012:abstract 898; de Witte T, et al. Presented at ELN 2012. Lyons RM, et al. Blood. 2013;abstract 2775.

Efficacité de la chélation chez patients MDS

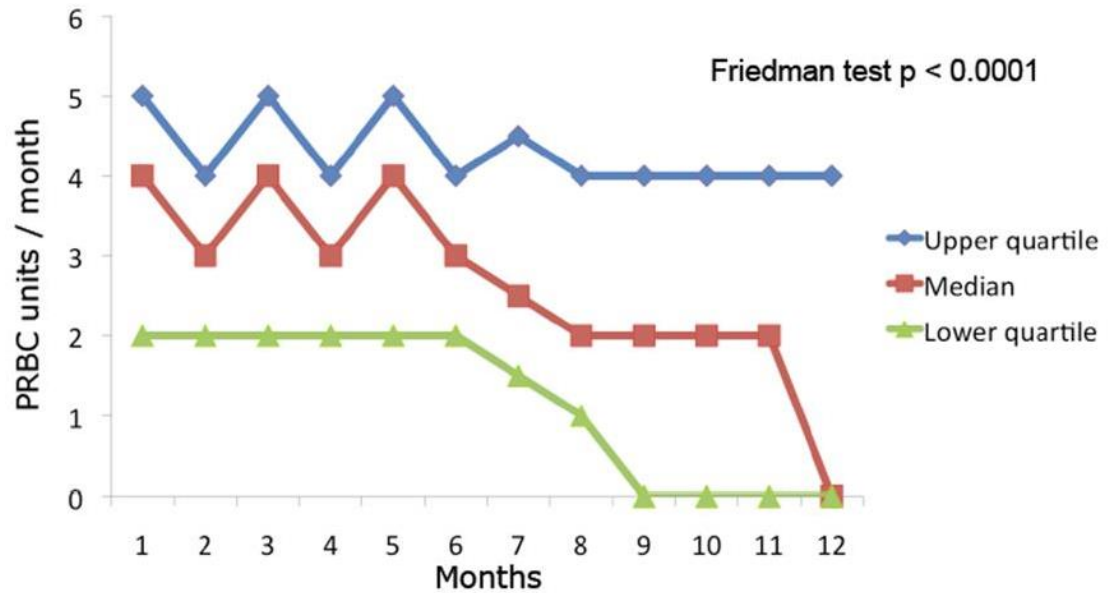
Study	n	IPSS risk	RBC response	Neutrophil response	Platelet response
Cilloni D, et al. 2011 ¹	57	Low/Int-1	45.6%	NR	NR
List A, et al. 2012 ²	173 52 77	Low/Int-1	15%	15%	22%
Gattermann N, et al. 2012 ³	247 50 100	Low/Int-1	21.5%	22%	13%
Nolte F, et al. 2012 ⁴	50	Low/Int-1	11%	NR	NR
Angelucci E, et al. 2014 ⁵	145 125 125	Low/Int-1	11%	3%	15%

RBC, platelet, and neutrophil responses are assessed according to IWG 2006 criteria (1-3); NR, not reported

1. Cilloni D, et al. Blood. 2011;118:abstract 611. 2. List A, et al. J Clin Oncol. 2012;30:2134-9. 3. Gattermann N, et al. Haematologica. 2012;97:1364-71.
4. Nolte F, et al. Ann Hematol. 2013;92:191-8. 5. Angelucci E, et al. Eur J Hematol 2014; doi: 10.1111/ejh.12300

Chélation et impact sur le rythme transfusionnel

- Diminution du rythme transfusionnel
 - Impact entre 6 et 8 mois



Patients receiving concurrent MDS medication (rHuEpo, 5 Azacitidine, Lenalidomide) were excluded.

- Probabilité d'indépendance transfusionnelle cumulée
 - Estimée à 2,6%, 12,3% et 15,5% à 6-, 9- et 12 mois respectivement



MYELODI

**Observatoire prospectif sur les bénéfices cliniques
de l'Epoétine Bêta hebdomadaire chez les patients
atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) de
bas risque dans la région Basse-Normandie**



Réseau d'HEmatologie du Calvados de l'Orne & de la Manche

MYELODI OBJECTIFS

- **Objectif principal**

Décrire en « situation réelle » l'efficacité du traitement par l'Epoétine Bêta chez les patients anémiques atteints de SMD de bas risque

- **Objectifs secondaires**

1. Décrire les caractéristiques des patients à l'inclusion
2. Décrire la réponse érythroïde (IWG 2006)
3. Décrire les besoins transfusionnels durant l'étude
4. Décrire les évolutions du bilan martial durant l'étude
5. Décrire la tolérance de l'Epoétine Bêta

CRITERES D'INCLUSION /DE NON INCLUSION

CI

1. Patient(e) adulte ≥ 18 ans
2. SMD de bas risque (IPSS low ou int-1)
3. Anémique (Hb < 10 g/dl)
4. Initiation traitement Epoétine bêta à la dose de 900 UI/Kg/sem
5. Ayant été informé(e) par oral et n'ayant pas d'objections à ce que ses données fassent l'objet d'un traitement automatisé

CE

- HTA non contrôlée selon l'investigateur
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de l'Epoétine Bêta®
- IPSS >1
- autre cause d'anémie associée non corrigée (fer, vit B12, folates, TSH)
- LMMC
- Femmes enceintes ou allaitantes

CENTRES PARTICIPANTS

1 - CHU Caen Hématologie clinique

Drs CHEZE/TROUSSARD/BENABED/CHANTEPIE/GAC/JOHNSON/MACRO/REMAN/DAMAJ

2 - CLCC Caen Hématologie

Drs VILQUE/FRUCHART

3 - CH Argentan Médecine interne

Drs GUIBOURG/MARIE

4 - CH Cherbourg CS Hématologie

Dr BENABED

5 - CH Vire Médecine interne

Dr LION

6 - CH Lisieux Médecine interne

Drs AUZARY/GEFFRAY

7 - CH Saint Briec hématologie

Drs LAUNAY/ROBERT/ALLANGBA

8 - CH Alençon médecine interne

Dr JULIEN

9 - POLYCLINIQUE du parc Hématologie

Dr LEVALTIER

INCLUSIONS AU 30/09 /2014

1 - CHU Caen Hématologie clinique

33 PATIENTS

2 - CLCC Caen Hématologie

2 PATIENTS

3 - CH Argentan Médecine interne

0

4 - CH Cherbourg CS Hématologie

4 PATIENTS

5 - CH Vire Médecine interne

2 PATIENTS

6 - CH Lisieux Médecine interne

0

7 - CH Saint Briec hématologie

2 PATIENTS

8 - CH Alençon médecine interne

0

9 - POLYCLINIQUE du parc Hématologie

1 PATIENT

44/82

SUR 18 MOIS

MYELODI

Investigateur principal : S. Chèze

Co-coordonateurs : C. Auzary, J.P Lafay, M. Malet, V. Launay

Co- investigateurs : praticiens des 9 centres

Arc : H. Fouques

Aide logistique : Auxesia

Sponsor : Laboratoire ROCHE

- Mise en place de l'étude : NOVEMBRE 2012 centre n°1**
- Durée de l'étude 24 mois (fin : 1^{er} trimestre 2015)**
- 82 patients prévus**

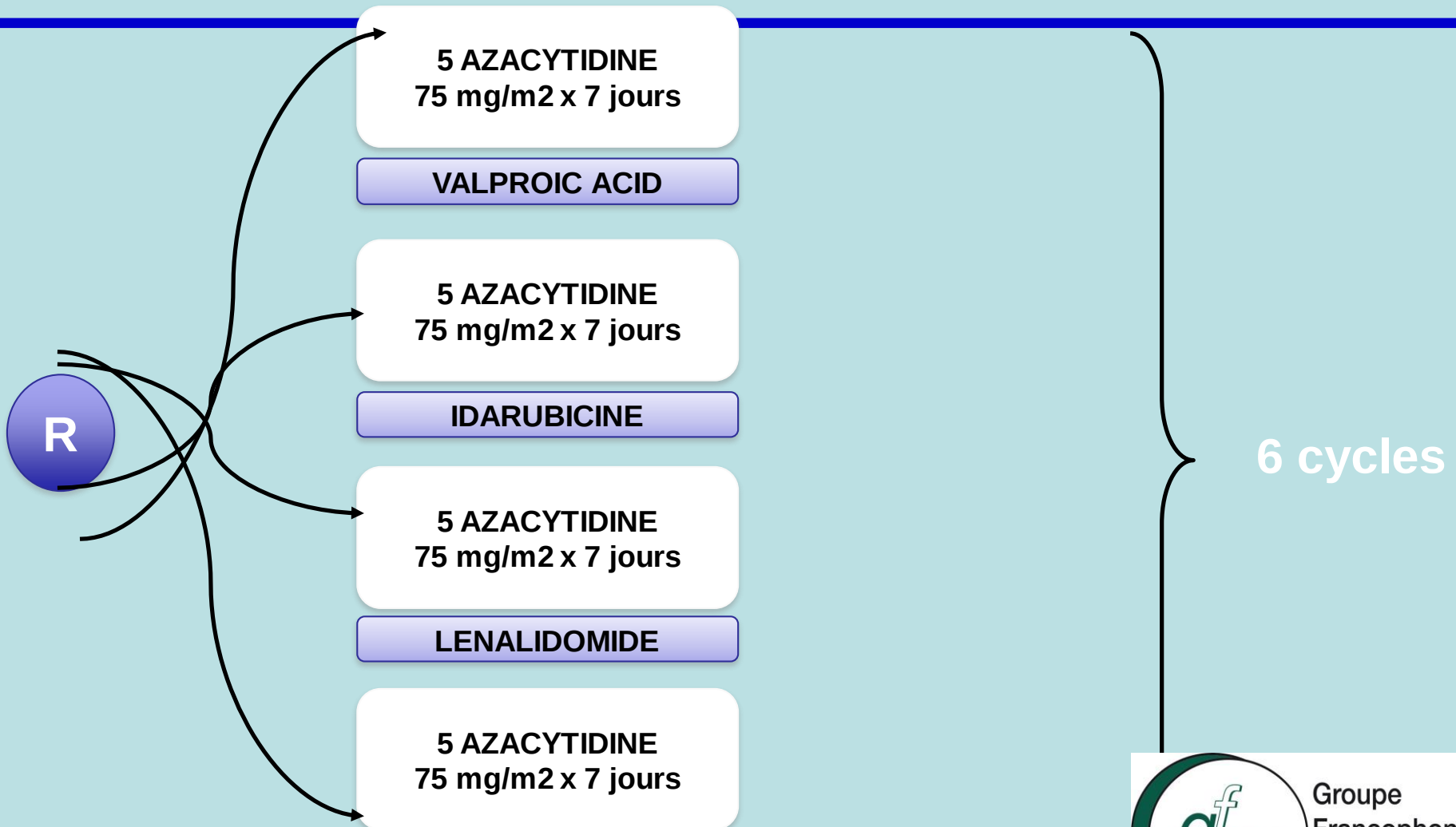
TRAITEMENT MDS HAUT RISQUE Azacitidine

❑ Indications AMM France

- SMD IPSS INT-2 et HR
- LMMC >10% blastes MO
- LAM de 20 et 30% de blastes (ex AREB-t)
- Patients > 80 ans => évaluation onco-gériatrique standardisée recommandée
- 75 mg/m² ; 7j/28 SC ; prémédication anti-émétique
- minimum 6 cycles
- Traitement à poursuivre jusqu'à progression ou intolérance
- Prophylaxie anti fongique recommandée si 2^e ligne

« Pick a winner approach » with AZA

PROTOCOLE AZA PLUS



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies