



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

Iuspatercept

REBLOZYL 25 mg, poudre pour solution injectable

REBLOZYL 75 mg, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, avec délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique des patients présentant un SMD de bas risque repose principalement sur la correction des cytopénies, principalement l'anémie, qui ont un impact majeur sur les patients et peuvent nécessiter des transfusions répétées de concentrés de globules rouges

Lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques, l'abstention thérapeutique sera privilégiée.

En cas d'anémie symptomatique, le traitement de première intention repose sur l'EPO recombinante à fortes doses seule ou associée au GCSF chez les patients ayant ≤ 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés. La réponse au traitement est observée dans les trois mois ; en cas d'inefficacité après ce délai, le traitement doit être arrêté. A noter que seule l'époétine alfa EPREX et son biosimilaire BINOCRIT disposent d'une AMM spécifique dans cette indication en monothérapie (sans GCSF).

En cas d'échec de l'EPO :

- Les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) sont à utiliser après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Elles sont associées à une dégradation de la qualité de vie, des complications graves (notamment cardio-vasculaires) et une toxicité due à la surcharge en fer.
- Le lénalidomide (REVLIMID) est indiqué uniquement chez les patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 et une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q), lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.
- D'autres options thérapeutiques sont citées par les recommandations nationales^{1,2} et européennes³ dans des populations spécifiques mais ne disposent pas d'AMM validée en France à ce jour.

A noter que la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients avec SMD de haut risque, ayant un donneur de CSH et étant âgés de moins de 65-70 ans.

Place de REBLOZYL (luspatercept) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le périmètre du remboursement (sans délétion 5q après échec ou en cas d'inéligibilité à l'EPO)

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de REBLOZYL (luspatercept) par rapport au placebo sur le critère d'indépendance transfusionnelle à court terme à 24 semaines et à 48 semaines (avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo (n=12) pour cette dernière analyse), chez des patients en échec à l'EPO, avec une anémie dépendante de la transfusion et sans délétion 5q,
- de la comparaison réalisée versus placebo dans un contexte où la grande majorité des patients inclus (n=218/229 ; 95 %) avaient précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité (n= 213/218 ; 98 %) étaient réfractaires, ce qui est donc acceptable,
- de la non-inclusion des patients présentant un SMD associé à une délétion chromosomique 5q au cours de cette même étude,

REBLOZYL (luspatercept) est un traitement de deuxième intention après échec de la thérapie à base d'érythropoïétine ou en cas d'inéligibilité à celle-ci, chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q.

¹ HAS. Guide parcours de soins. « Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques – Syndromes myélodysplasiques ». Mai 2015.

² Groupe francophone des myélodysplasies. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myéomonocyte chronique : diagnostic, classifications, traitement. Mise à jour 2015.

³ ESMO. Feux P., Haase D, Santini V. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Chez les autres patients du périmètre de l'indication AMM de syndrome myélodysplasique (correspondant aux patients avec délétion 5q), ces patients n'ayant pas été inclus dans l'étude MEDALIST et par conséquent faute de donnée dans cette sous-population éligible au lénalidomide, REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il est rappelé, conformément au RCP, que les administrations de REBLOZYL (luspatercept) par injections sous-cutanées toutes les trois semaines s'effectuent par un professionnel de santé. Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml avec une nécessité de répartition de ce volume sur plusieurs sites d'injection en cas de volume supérieur à 1,2 ml.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p><u>Indication AMM</u> : « REBLOZYL est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles ».</p> <p>Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement chez les patients <u>sans délétion 5q</u>. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'ensemble de l'indication précitée.</p> <p>A noter que REBLOZYL (luspatercept) est également indiquée dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie. Cette indication fait l'objet d'un second avis séparé.</p>
SMR	<p>IMPORTANT dans l'indication de traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de cette indication AMM correspondant aux adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, avec délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.</p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle chez des patients atteints de SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, dépendants des transfusions en CGR et majoritairement réfractaires (93 %) aux agents stimulants l'érythropoïèse sur les pourcentages de patients ayant une indépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges: <ul style="list-style-type: none"> o ≥ 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une quantité d'effet modérée : 37,9 % dans le groupe luspatercept versus 13,2 % dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 24,6 % ((OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,3 ; 11,3] ; p < 0,0001) o ≥ 12 semaines consécutives : <ul style="list-style-type: none"> ▪ pendant la durée de traitement de 48 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 33,3 % <i>versus</i> 11,8 % soit une différence absolue de 21,4 % entre les deux groupes (OR = 4,0 ; IC_{95%} [1,8 ; 8,9] ; p = 0,0003 ▪ pendant la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 28,1 % <i>versus</i> 7,9 % soit une différence absolue de 20,0 % entre les deux groupes (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,0 ; 12,8] ; p = 0,0002). - de la pertinence clinique d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans cette population en échec/inéligible aux EPO avec anémie chronique et ayant une qualité de vie très altérée, ce qui a été relayée par les associations de patients, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée comparative versus placebo robuste sur la durée de réponse (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) et les variations de l'hémoglobininémie, - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, ce qui est regrettable dans cette maladie,

	<ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme là où une analyse ad'hoc à un suivi médian de 26 mois a rapporté un pourcentage d'arrêt du luspatercept chez 44 % des patients traités pour manque d'efficacité, - le profil de tolérance observé à l'issue d'un recul médian de traitement limité d'environ 12,7 mois <p>la Commission considère que REBLOZYL (luspatercept) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, <u>sans délétion 5q</u>, et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.</p>
ISP	REBLOZYL (luspatercept) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Dans le périmètre du remboursement (sans délétion 5q après échec ou en cas d'inéligibilité à l'EPO)</u></p> <p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité de REBLOZYL (luspatercept) par rapport au placebo sur le critère d'indépendance transfusionnelle à court terme à 24 semaines et à 48 semaines (avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo (n=12) pour cette dernière analyse), chez des patients en échec à l'EPO, avec une anémie dépendante de la transfusion et sans délétion 5q, - de la comparaison réalisée versus placebo dans un contexte où la grande majorité des patients inclus (n=218/229 ; 95 %) avaient précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité (n= 213/218 ; 98 %) étaient réfractaires, ce qui est donc acceptable, - de la non-inclusion des patients présentant un SMD associé à une délétion chromosomique 5q au cours de cette même étude, <p>REBLOZYL (luspatercept) est un traitement de deuxième intention après échec de la thérapie à base d'érythropoïétine ou en cas d'inéligibilité à celle-ci, chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, <u>sans délétion 5q</u>.</p> <p><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u> chez les autres patients du périmètre de l'indication AMM de syndrome myélodysplasique (correspondant aux patients <u>avec délétion 5q</u>), ces patients n'ayant pas été inclus dans l'étude MEDALIST et par conséquent faute de donnée dans cette sous-population éligible au lénalidomide, REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Il est rappelé, conformément au RCP, que les administrations de REBLOZYL (luspatercept) par injections sous-cutanées toutes les trois semaines s'effectuent par un professionnel de santé. Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml avec une nécessité de répartition de ce volume sur plusieurs sites d'injection en cas de volume supérieur à 1,2 ml.</p>
Population cible	La population cible prévalente de REBLOZYL (luspatercept) est estimée à environ 2000 patients.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Prenant en compte les valeurs extrêmes de la posologie de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de SMD (min : 0,8 mg/kg et max : 1,75 mg/kg) et un poids moyen de 70 kg, l'intervalle des doses à administrer serait de 56 mg à 122 mg. Les deux seuls dosages disponibles (flacons de 25 mg et 75 mg) conduisent à éliminer une quantité non négligeable du volume dans le cas de l'administration de la dose la plus faible de 56 mg (75 mg-56 mg = 19 mg). La mise à disposition d'un flacon de dosage plus faible est souhaitable et attendue.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités REBLOZYL 25 et 75 mg, poudre pour solution injectable (Iuspatercept) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles. **Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients sans délétion 5q.** Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'ensemble de cette indication.

Le Iuspatercept est un agent de maturation érythroïde. Il s'agit plus précisément d'une protéine de fusion recombinante qui se lie à des ligands endogènes spécifiques (GDF-11, activine B) de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). La liaison inhibe la voie de signalisation des Smad2/3 (anormalement élevé dans les maladies à érythropoïèse inefficace comme les SMD et dans la moelle osseuse des patients atteints de SMD) et entraîne une maturation érythroïde par différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse.⁴

REBLOZYL (Iuspatercept) s'administre en injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines.

Les spécialités REBLOZYL (Iuspatercept) ont obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 25 juin 2020.

A noter que la spécialité REBLOZYL (Iuspatercept) est également indiquée dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie. Cette indication fait l'objet d'un second avis séparé.

02 INDICATIONS

« Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Reblozyl est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une beta-thalassémie (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Reblozyl doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Avant chaque administration de Reblozyl, le taux d'hémoglobine (Hb) des patients doit être mesuré. Si le patient a reçu une transfusion de culots de globules rouges (CGR) avant l'administration, il convient de tenir compte du taux d'Hb avant la transfusion pour déterminer la dose.

⁴ EMA. EPAR. Product information. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fr.pdf

Syndromes myélodysplasiques

La dose initiale recommandée de Reblozyl est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines.

Chez les patients qui n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg. Si les patients n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR après au moins 2 doses consécutives à la dose de 1,33 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,75 mg/kg. Une augmentation de dose ne doit pas être effectuée plus fréquemment que toutes les 6 semaines (2 administrations) et ne doit pas excéder la dose maximale de 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines. La dose ne doit pas être augmentée immédiatement après un report de dose. Pour les patients dont le taux d'Hb avant l'administration est > 9 g/dl et qui n'ont pas encore atteint l'indépendance transfusionnelle, une augmentation de la dose peut s'imposer à la discrétion du médecin ; le risque d'élévation du taux d'Hb au-dessus du seuil cible avec une transfusion concomitante ne peut pas être exclu.

En cas de perte de réponse du patient (c.à-d. indépendance transfusionnelle), la dose doit être augmentée d'un palier de dose.

Réduction et interruption de la posologie

En cas d'augmentation du taux d'Hb > 2 g/dl au cours des 3 semaines de traitement par luspatercept en l'absence de transfusion, la dose de Reblozyl doit être réduite d'un palier de dose.

Si le taux d'Hb est $\geq 11,5$ g/dl en l'absence de transfusion pendant au moins 3 semaines, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit $\leq 11,0$ g/dl. Dans le cas d'une augmentation concomitante rapide du taux d'Hb (> 2 g/dl au cours des 3 semaines en l'absence de transfusion), une réduction de la dose au palier inférieur (minimum 0,8 mg/kg) doit être envisagée après le report de dose.

La dose ne doit pas être réduite en dessous de 0,8 mg/kg.

Les paliers de réduction de doses pendant le traitement par luspatercept sont décrits ci-dessous.

Tableau 1 : Réductions de dose en cas de SMD

Dose actuelle	Réduction de la dose
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si des patients présentent des réactions indésirables persistantes liées au traitement, de grade 3 ou supérieur (voir rubrique 4.8 du RCP), le traitement doit être retardé jusqu'à l'amélioration ou la résolution de ces réactions.

Après une interruption, le traitement devra être repris à la dose précédente ou à la dose immédiatement inférieure conformément aux instructions concernant la réduction de la dose.

Doses oubliées

Si une administration du traitement prévue est oubliée ou retardée, le traitement par Reblozyl doit être administré dès que possible et les administrations doivent se poursuivre conformément à la prescription avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux doses.

Patients avec perte de réponse

Si des patients présentent des signes de perte de réponse avec Reblozyl, les éventuels facteurs de causalité (p. ex. un événement hémorragique) doivent être évalués. Une fois les causes typiques de perte de réponse hématologique exclues, une augmentation de la dose devra être envisagée tel que décrit précédemment selon l'indication traitée.

Arrêt du traitement

Reblozyl doit être arrêté en l'absence de réduction du besoin transfusionnel pour le patient après 9 semaines de traitement (3 doses) au palier de dose maximal, si l'échec de réponse ne peut être expliqué autrement (p. ex. hémorragie, intervention chirurgicale, autres maladies concomitantes) ou à tout moment en cas de survenue d'une toxicité inacceptable.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Reblozyl (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une bilirubine totale (BIL) supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) $< 3 \times$ LSN (voir rubrique 5.2 du RCP). En l'absence de données, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients avec un taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN ou une lésion hépatique de grade ≥ 3 selon les CTCAE voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 30 ml/min/1,73 m²). En l'absence de données cliniques, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2 du RCP). En cas d'insuffisance rénale, la fonction rénale des patients doit être étroitement surveillée conformément à la prise en charge de référence.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Reblozyl dans la population pédiatrique dans l'indication du syndrome myélodysplasique ou chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois dans la β -thalassémie. Pour les données précliniques, voir les rubriques 5.3 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL^{5,6,7}

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des néoplasies myéloïdes clonales des cellules souches hématopoïétiques, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire).

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Ils sont secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie dans 15 à 20 % des cas.

► Diagnostic et classification

La majorité des patients atteints de SMD étant asymptomatiques, le diagnostic est souvent évoqué de façon fortuite lors d'un hémogramme de routine en médecine générale ou lors de l'exploration de comorbidités.

Le diagnostic est basé sur un entretien et un examen clinique permettant d'évaluer le retentissement des cytopénies ainsi que des examens biologiques : hémogramme, analyse cytologique du frottis

⁵ HAS. Guide parcours de soins. « Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques – Syndromes myélodysplasiques ». Mai 2015.

⁶ Groupe francophone des myélodysplasies. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myéomonocyte chronique : diagnostic, classifications, traitement. Mise à jour 2015.

⁷ ESMO. Feux P., Haase D, Santini V. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020

sanguin, myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse, et une coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne. Le myélogramme montre une moelle à cellularité normale ou augmentée, parfois diminuée, des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées, et un taux variable de blastes (< 20 %). Le diagnostic est complété par un caryotype médullaire éventuellement associé à d'autres analyses génétiques ainsi qu'un dosage de la ferritinémie.

Le type de SMD est défini selon la classification OMS révisée de 2016⁸. Cette classification définit notamment les **SMD avec sidéroblastes en couronne**, lorsque le patient présente au moins 15% de sidéroblastes en couronne (ou $\geq 5\%$ si une mutation du gène SF3B1 est présente) dans sa moelle osseuse. Les SMD avec sidéroblastes en couronne se caractérisent par une accumulation systémique du fer et sont le plus souvent associées à une mutation du gène codant pour le facteur d'épissage SF3B1. Selon le registre des syndromes myélodysplasiques du Groupe Francophone des Myélodysplasies⁹, les SMD avec sidéroblastes en couronne représentent 13 % des SMD.

L'association d'une délétion chromosomique 5q chez les patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronne est rare¹⁰.

► **Pronostic**

L'évolution du SMD se fait dans 30 à 40 % des cas vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et/ou, vers une aggravation des cytopénies.

Le score pronostique international IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) révisé en 2012¹¹ permet d'évaluer la gravité du SMD associée au risque d'évolution vers une leucémie aiguë myéloïde ou le décès. Ce score distingue 5 catégories pronostiques (Très faible, Faible, Intermédiaire, Elevé, Très Elevé) définie en fonction de l'hémogramme (et notamment la profondeur de l'anémie), du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques. Les différents facteurs définissant les scores IPSS-R sont présentés en annexe.

Les **SMD de bas risque** regroupent les **patients à risque très faible, faible et une partie à risque intermédiaire**⁷. Ils représentent environ 80 % des patients avec les durées de survie médiane et les risques d'évolution en LAM suivants associés¹¹ :

- SMD de risque très faible : survie médiane de 8,8 ans et délai médian jusqu'à 25% de LAM non atteint
- SMD de risque faible : survie médiane de 5,3 ans et délai médian jusqu'à 25% de LAM de 10,8 ans
- SMD de risque intermédiaire : survie médiane de 3 ans et délai médian jusqu'à 25% de LAM de 3,2 ans

A titre indicatif, les SMD de haut risque (une partie des patients à risque intermédiaire et les patients à risque élevé et très élevé)⁷ ont une survie médiane associée < 1,6 an et des délais médians jusqu'à 25% de LAM < 1,4 an¹¹.

Le besoin transfusionnel des patients est un des facteurs de risque de progression et de réduction de la survie.

► **Prise en charge thérapeutique de l'anémie des SMD de bas risque**

Chez les patients présentant un SMD de bas risque, le risque d'évolution vers une LAM ou de décès précoce lié au SMD est faible. Par conséquent, la prise en charge chez ces patients vise avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie chronique qui est associée à un retentissement clinique majeur (fatigue, essoufflement, pâleur, sensation de malaise...) dans un contexte d'âge avancé des patients et pour lesquels des comorbidités sont fréquentes (pathologies vasculaires, insuffisance cardiaques, insuffisance respiratoire...). Ces conséquences cliniques conduisent à une dégradation importante de la qualité de vie.

⁸ Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127 : 2391-405

⁹ <https://www.myelodysplasies.org/connaitre/50/registre-des-syndromes-myelodysplasiques.html> [accédé le 03/06/2021]

¹⁰ Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 ; 28 : 241-7.

¹¹ Greensberg P.L, Tuechler H, Schanz J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* . 2012 ; 120 :2454-65

Lors que les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques, l'abstention thérapeutique sera privilégiée.

En cas d'anémie symptomatique, le traitement mis en place aura pour objectif de prévenir les transfusions et maintenir en permanence un taux d'hémoglobine > 10-11 g/dl, par rapport à un traitement transfusionnel simple, où par définition le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g/dl, ce qui est généralement associé à la symptomatologie clinique (fatigue, baisse de la qualité de vie, etc.).

Le traitement de première intention de l'anémie repose sur l'EPO recombinante à fortes doses seule ou associée au GCSF chez les patients ayant ≤ 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés. Des taux de réponses érythroïdes de 50 à 60 % peuvent être obtenus chez les patients présentant des SMD de faible risque avec un taux d'EPO endogène < 500 UI/L⁶. L'utilisation de l'EPO permet cependant une amélioration érythroïde pendant une durée limitée de l'ordre 2 ans¹². A ce jour, seule l'époétine alfa EPREX et son biosimilaire BINOCRIT disposent d'une AMM spécifique dans cette indication en monothérapie (sans GCSF)¹³. La Commission a évalué l'extension d'indication d'EPREX (époétine alfa) en 2018 et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique¹⁴.

Les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) sont à utiliser après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Le recours à des transfusions régulières est associé à une altération de la qualité de vie des patients, des complications graves (notamment cardio-vasculaires) et à une toxicité due à la surcharge en fer. Par ailleurs, elles ont également un impact organisationnel lié à la nécessité de transport vers un centre hospitalier, une hospitalisation de jour et une influence sur la nécessité de recrutement de donneurs de sang.

En cas d'échec de l'EPO, le lénalidomide (REVLIMID) est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 **associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q)**, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées. La Commission a évalué cette extension d'indication de REVLIMID (lénalidomide) en 2014 et a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la stratégie de prise en charge¹⁵. Le lénalidomide entraîne, principalement pendant les premières semaines de traitement, des cytopénies (neutropénie, thrombopénie) justifiant que ce traitement soit instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance de l'hémogramme qui doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies

D'autres options thérapeutiques sont citées par les recommandations nationales^{6,5} et européennes⁷ en traitement de seconde ligne en cas d'échec à l'EPO recombinante dans des populations spécifiques mais ne disposent pas d'AMM validée en France à ce jour :

- thalidomide : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 UI ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 % (**utilisation hors AMM**) ;
- agents hypométhylants : azacitidine ou décitabine (**utilisation hors AMM pour les SMD de faible risque**) ;
- sérum antilymphocytaire (**utilisation hors AMM**) : chez le patient âgé de moins de 60-65 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie, particulièrement chez les patients HLA DR 15.

¹² 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 2008; 111: 574-82

¹³ Pour rappel, l'indication d'EPREX (époétine alfa) et de BINOCRIT (époétine alfa) est la suivante : « Traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/mL). ». Cette extension d'indication a été évaluée par la CT dans ses avis du 7 février 2018 (EPREX) et du 5 décembre 2018 (BINOCRIT).

¹⁴ HAS. Avis de la Commission du 7 février 2018.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission du 19 novembre 2014.

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients avec SMD de haut risque, ayant un donneur de CSH et étant âgés de moins de 65-70 ans.

Prenant en compte le retentissement de l'anémie chronique et de la dépendance transfusionnelle au long cours avec notamment une dégradation importante de la qualité de vie relayée par les associations de patients, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et en situations d'échec ou d'inéligibilité au traitement par érythropoïétine. Le besoin médical est actuellement :

- **chez les patients avec délétion 5q : partiellement couvert par le lénalidomide et les transfusions de CGR ;**
- **chez les patients sans délétion 5q (pour lesquels le laboratoire sollicite le remboursement) : partiellement couvert par les transfusions de CGR.**

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de REBLOZYL (luspatercept) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

Cette indication correspond au traitement des patients ayant un SMD avec délétion 5q (sous-population 1) et sans délétion 5q (sous-population 2) ; les CCP sont différents dans ces 2 sous-populations.

Aucun médicament ne dispose d'une AMM couvrant l'indication entière de celle de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de SMD.

05.1 Médicaments

5.1.1 Patients avec délétion 5q

Chez les patients atteints de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, présentant une anémie dépendante de la transfusion et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles, le lénalidomide (REVLIMID) est une alternative thérapeutique validée actuellement prise en charge.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgène</i>	Non	REVLIMID est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q), lorsque les autres	19/11/2014 (E1)	Important (avec un ISP)	Au vu des données disponibles, la Commission considère que REVLIMID apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas

		options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées »			risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.
--	--	--	--	--	---

CPT : classe pharmaco-thérapeutique, EI : extension d'indication, ISP : impact sur la santé publique

5.1.2 Patients sans délétion 5q (correspondant au périmètre de remboursement)

Chez les patients atteints de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, présentant une anémie dépendante de la transfusion et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée.

Des options thérapeutiques sont citées par les recommandations nationales^{6,5} et européennes⁷ en cas d'échec à l'EPO recombinante dans des populations spécifiques :

- Thalidomide : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 % (**utilisation hors AMM**) ;
- agents hypométhylants : azacitidine ou décitabine (**utilisation hors AMM pour les SMD de faible risque**) ;
- sérum antilymphocytaire (**utilisation hors AMM**) : chez le patient âgé de moins de 60-65 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie, particulièrement chez les patients HLA DR 15

Ces traitements ne disposant cependant pas d'AMM validée en France et en l'absence de consensus établi, elles ne peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de REBLOZYL (luspatercept).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas de réponse non satisfaisante à l'érythropoïétine ou d'inéligibilité à celle-ci, la seule alternative est la transfusion de concentrés de globules rouges.

Les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont un traitement curatif réservé aux SMD de haut risque et ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de REBLOZYL (luspatercept).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de traitement des adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles sont :

- **chez les patients avec délétion 5q : la spécialité REVLIMID (lénalidomide) et les transfusions de concentrés de globules rouges ;**
- **chez les patients sans délétion 5q (correspondant au périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire) : les transfusions de concentrés de globules rouges.**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité REBLOZYL (luspatercept) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 3 avril 2020 dans l'indication suivante : « *Anemia failing an erythropoiesis stimulating agent and requiring 2 or more RBC units over 8 weeks in adult patients with very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) or with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	
Belgique	En cours d'évaluation	
Espagne	En cours d'évaluation	
Italie	En cours d'évaluation	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de traitement des patients présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique repose sur une étude clinique de phase III (MEDALIST)¹⁶ contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle réalisée chez 229 patients dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du luspatercept en termes d'indépendance transfusionnelle en CGR dans le traitement de l'anémie due à un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire (selon la classification IPSS-R) chez les patients avec sidéroblastes en couronne, dépendants des transfusions en CGR.

Le laboratoire a également fourni l'étude de phase II en ouvert d'escalade de dose et son extension dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du luspatercept dans une population plus large que celle de l'AMM, incluant également des patients sans sidéroblastes en couronne. Cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu de son objectif.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude MEDALIST (ACE-536-MDS-001)

Référence	Fenax P, Platzbecker U., Mufti JG, et al. Luspatercept in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med . 2020 ; 382 : 140-51.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02631070
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du luspatercept par rapport au placebo en termes d'indépendance transfusionnelle (IT) en culots de globules rouges (CGR) dans le traitement de l'anémie due à un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire

¹⁶ Fenax P, Platzbecker U., Mufti JG, et al. Luspatercept in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med . 2020 ; 382 : 140-51.

	(selon la classification IPSS-R) chez les patients avec sidéroblastes en couronne, dépendants des transfusions en CGR.
Type de l'étude	<p>Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin transfusionnel en CGR du patient à l'inclusion (\geq à 6 unités par 8 semaines <i>versus</i> $<$ 6 unités par 8 semaines¹⁷) - le score IPSS-R du patient à l'inclusion (très faible ou faible <i>versus</i> intermédiaire)
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{er} patient inclus) : 09/02/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 08/05/2018¹⁸ L'étude est toujours en cours.</p> <p>Etude conduite dans 65 centres dans 11 pays : Allemagne, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, France (dont 10 centres en France ayant inclus 36/229 patients (16 %), Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède, Turquie</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Diagnostic de SMD documenté selon la classification OMS/FAB répondant aux critères de la classification IPSS-R à savoir SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire, et : <ul style="list-style-type: none"> o Sidéroblastes en couronne \geq 15% des précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse, ou \geq 5% si mutation SF3B1. o $<$ 5% de blastes dans la moelle osseuse. o Globules blancs du sang périphérique $<$ 13 000/μL. - Patients réfractaires, inéligibles ou intolérants aux agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), définis comme : <ul style="list-style-type: none"> o Réfractaires : absence de réponse, ou réponse insuffisante (i.e. insuffisamment maintenue) après ASE, en monothérapie ou associé aux facteurs de croissance des cellules hématopoïétiques (G-CSF). Le traitement par ASE correspondait soit à : <ul style="list-style-type: none"> ▪ EPO recombinée humaine \geq 40,000 IU/semaine pour au moins 8 doses ou équivalent ; ou ▪ darbépoétine - alpha \geq 500 μg toutes les 3 semaines pour au moins 4 doses ou équivalent. o Intolérance : intolérance documentée ayant conduit à l'arrêt des ASE en monothérapie ou en association. o Inéligibilité : faible chance de réponse en raison d'EPO endogène $>$ 200 U/L chez les patients ASE-naïfs. - Les patients avec un traitement antérieur par ASE \pm G-CSF devaient avoir arrêté ce traitement au moins 4 semaines avant la randomisation. - Besoin en transfusion de CGR, documenté par les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Besoin moyen en transfusion \geq 2 unités par 8 semaines confirmé pendant au moins les 16 semaines précédant la randomisation o Taux d'hémoglobine \leq 10,0 g/dL au moment de la transfusion ou dans les 7 jours précédant. o Aucune période de 56 jours consécutifs sans transfusion dans les 16 semaines précédant la randomisation. - Score ECOG \leq 2
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par agents agissant sur le SMD : immunomodulateurs (comme légalidomide), agents hypométhylants ou immunosuppresseurs. En cas de traitement antérieur par hypométhylant ou légalidomide, les patients pouvaient être inclus à condition de n'avoir reçu pas plus de 2 doses d'hypométhylants et pas plus d'une semaine de traitement par légalidomide. Dans ce cas, la dernière dose devait avoir été reçue au moins 5 semaines avant la randomisation. - Traitement antérieur par luspatercept ou sotatercept. - SMD associé à une délétion 5q.

¹⁷ basée sur la valeur moyenne de 2 périodes de 8 semaines consécutives immédiatement avant la randomisation

¹⁸ L'analyse finale a été planifiée lorsque 210 patients avaient complété 48 semaines de traitement ou arrêté l'étude avant ces 48 semaines. L'étude est toujours en cours avec une analyse de suivi supplémentaire prévue lorsque la totalité des patients auront été suivi jusqu'à 3 ans post-traitement (cf. rubrique « schéma de l'étude » ci-dessous).

	<ul style="list-style-type: none"> - SMD secondaire, <i>i.e.</i> à la suite d'une exposition à un agent chimique, une chimiothérapie ou une irradiation. - Anémie cliniquement significative causée par un déficit en fer, en vitamine B12 ou en folates, ou anémie auto-immune, ou anémie hémolytique héréditaire, ou avec saignement gastro-intestinal. - Transplantation antérieure de cellules souches allogéniques ou autologues. - Antécédent de leucémie aiguë myéloïde. - Traitement antérieur dans les 5 semaines avant randomisation par : <ul style="list-style-type: none"> o chimiothérapie cytotoxique anticancéreuse o corticostéroïde (sauf si dose stable ou dégressive au moins une semaine avant la randomisation pour un traitement autre que le SMD) o chélateurs de fer (sauf si dose stable ou dégressive au moins 8 semaines avant randomisation), o autre facteur de croissance hématopoïétique : interleukine [IL]-3 - Hypertension non contrôlée - Valeurs biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o Neutrophiles < 500/μL ($0,5 \times 10^9/L$), o Plaquettes < 50 000/μL ($50 \times 10^9/L$). o Clairance de la créatinine < 40 mL/min. o Transaminase (ASAT, ALAT) ≥ 3 fois la limite supérieure normale (LSN) o Bilirubine totale ≥ 2 fois LSN (un niveau supérieur pouvait être accepté s'il était lié à une destruction de globules rouges dans la moelle osseuse, ou en cas de maladie de Gilbert). Les patients n'étaient pas inclus en cas d'anémie hémolytique auto-immune avec réticulocytes > 2% associée à un test de Coombs positif ou plus de 50% de bilirubine indirect. - Antécédent de tumeurs malignes autres que SMD, sauf si une rémission avait été observée au moins 5 ans avant la randomisation. Les cancers suivants, antérieurs ou en cours, étaient acceptés : carcinome épidermoïde ou basocellulaire de la peau, cancer du col de l'utérus in situ, cancer du sein in situ, résultats histologiques de cancer de la prostate. - Antécédent d'AVC, de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou artérielle dans les 6 mois précédant la randomisation. - Infarctus du myocarde, angine de poitrine incontrôlée, insuffisance cardiaque incontrôlée, arythmie incontrôlée dans les 6 mois précédant la randomisation. - Infection systémique fongique, bactérienne ou virale incontrôlée, VIH connu, hépatite B active ou connue, et/ou hépatite C active ou connue.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 5 périodes au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>une période de sélection de 5 semaines</u> afin de déterminer l'éligibilité des patients à l'étude. Au cours de cette période : <ul style="list-style-type: none"> o un examen de la moelle osseuse par frottis et biopsie, un frottis sanguin périphérique et un examen cytogénétique ont été réalisés afin de confirmer le diagnostic de SMD (selon la classification OMS ou FAB), et de déterminer le niveau de risque de la maladie à l'inclusion selon les critères IPSS-R o les patients devaient disposer des données sur les antécédents de transfusion pendant au moins 16 semaines avant la date de la randomisation¹⁹ - <u>une randomisation</u> selon un ratio 2 : 1 dans les groupes luspatercept ou placebo. La randomisation a été réalisée selon une procédure centralisée avec technologie de réponse intégrée. Aucun « cross-over » n'était prévu entre les groupes. - <u>une période de traitement en double-aveugle</u> avec : <ul style="list-style-type: none"> o <u>une phase initiale de traitement de 24 semaines</u> (S1 à S24) : la dose initiale de luspatercept ou du placebo devait être administrée le jour même ou dans les 3 jours suivant la randomisation. Les patients recevaient le traitement à J1 de chaque cycle de traitement de 21 jours. o <u>une visite à la semaine 25 (S25) avec évaluation du SMD</u> : selon l'évolution du SMD à S25, les patients pouvaient :

¹⁹ Les informations devaient inclure le type de transfusion (*i.e.* CGR, plaquettes), le nombre d'unités transfusées et les dates. Les données de transfusion de CGR devaient préciser le taux d'hémoglobine ayant déclenché la transfusion (niveau pré-transfusionnel d'hémoglobine).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ soit poursuivre le traitement avec maintien du double-aveugle dans le cadre de la phase d'extension en fonction des critères suivants confirmés : <ul style="list-style-type: none"> • Preuve du bénéfice clinique (<i>i.e.</i> diminution du besoin transfusionnel comparativement à l'inclusion, ou augmentation du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion), ET • Absence de progression du SMD selon les critères de l'IWG 2006²⁰. ▪ soit interrompre le traitement et continuer dans la période de suivi post-traitement, <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>une phase d'extension après la semaine 25</u> : les patients continuaient à recevoir une dose chaque premier jour de cycle de traitement de 21 jours jusqu'à toxicité inacceptable, progression du SMD selon les critères de l'IWG 2006^{20,21}, retrait du consentement, ou tout autre critère d'arrêt. Au cours de cette période, l'évaluation du SMD par l'investigateur était réalisée tous les 8 cycles (<i>i.e.</i> approximativement toutes les 24 semaines) jusqu'à l'arrêt du traitement²². L'analyse finale a été planifiée lorsque 210 patients avaient complété 48 semaines de traitement ou arrêté l'étude avant ces 48 semaines - <u>une période de suivi post-traitement</u> : tous les événements indésirables ont été enregistrés jusqu'à 42 jours après l'administration de la dernière dose. Les EI graves devaient être transmis à l'investigateur même au-delà de ce délai dans les cas où un lien avec le traitement était suspecté. Les données sur les transfusions étaient recueillies pendant 16 semaines après l'administration de la dernière dose, ou lors de la visite de fin de traitement. - <u>une période de suivi à long terme (jusqu'à 3 ans post-traitement)</u> : les données sur l'évolution de la progression en LAM et d'autres cancers/affections précancéreuses, sur tout autre traitement complémentaire du SMD et sur la survie globale étaient recueillies pendant au moins 3 ans après la date de la dernière dose administrée, sauf en cas de retrait de consentement, de décès ou de perte de vue <p>Le schéma de l'étude MEDALIST est présenté à la suite de ce tableau (cf. Figure 1).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe luspatercept</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - luspatercept à la dose initiale de 1 mg/kg par injection sous-cutanée, une fois toutes les 3 semaines, administré le 1^{er} jour de chaque cycle de traitement de 21 jours. <p><u>Groupe placebo</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo (en volume équivalent) par injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines, administré le premier jour de chaque cycle de traitement de 21 jours, <p>Au cours de la phase initiale les patients devaient recevoir le traitement pendant au moins 24 semaines à partir de la date de la première dose, sauf en cas de toxicité inacceptable, d'un retrait du consentement ou de tout autre critère d'arrêt. Les motifs d'arrêt du traitement de l'étude ont été : le manque d'efficacité, la tolérance, le retrait du consentement, le décès, la perte de vue, la grossesse, les violations au protocole, l'arrêt de l'étude par le sponsor, la progression de SMD selon les critères IWG 2006²⁰ ou autre (incluant l'interruption du traitement liée à une modification de dose).</p> <p><u>Adaptations de dose</u> : des augmentations de dose (de 1 mg/kg/j/injection jusqu'à la dose maximale de 1,75 mg/kg/injection) ou reports/réductions de dose (jusqu'à 0,45 mg/kg/injection correspondant à une dose minimale inférieure à celle autorisée par</p>

²⁰ 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;108 :419-25

²¹ Pour les patients avec 5 à 10 % de blastes, un second prélèvement de moelle osseuse devait être collecté dans les 4 semaines de l'évaluation clinique (*i.e.* cytomorphologie, cytogénétique) afin de confirmer la progression avant arrêt du traitement.

²² chaque visite devait confirmer le maintien du bénéfice clinique sur l'anémie et l'absence de la progression du SMD afin de prolonger le traitement en double-aveugle.

	<p>l'AMM²³ de REBLOZYL (luspatercept) ont été autorisés selon les taux d'hémoglobine (et transfusions nécessaires associées) ou de survenue d'événement indésirable.</p> <p>Traitements concomitants autorisés : le recours aux soins de support (dont les transfusions en CGR)²⁴ a été autorisé durant la phase de traitement en double-aveugle</p> <p>Traitements concomitants interdits : ont été interdits durant l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le recours aux agents stimulants l'érythropoïèse - les soins de support à visée d'éradication ou de ralentissement de la progression de la maladie : chirurgie cancéreuse, immunothérapie, traitement biologique, radiothérapie et chimiothérapie systémique - les traitements suivants : hypométhylants (azacitidine, décitabine...), IMiD (légalidomide, thalidomide...), agents stimulants érythropoïèse et autres facteurs de croissance hématopoïétiques (ex : IL-3), hydroxyurée, androgènes (sauf en cas de traitement de l'hypogonadisme), rétinoïdes oraux, arsenic trioxyde, interféron
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges (IT-CGR) pendant au moins 56 jours (soit 8 semaines) consécutifs (IT ≥ 8S) lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines.</p> <p>L'analyse principale a porté sur la population ITT²⁵.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant une IT-CGR ≥ 84 jours (12 semaines) consécutifs (IT ≥ 12S) sur une durée de traitement de 48 semaines (phase initiale et phase d'extension) - Pourcentage de patients ayant une IT-CGR ≥ 84 jours (12 semaines) consécutifs (IT ≥ 12S) lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines. <p>Autres principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés, considérés comme exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères relatifs à l'IT-CGR : <ul style="list-style-type: none"> o Pourcentage de patients ayant une IT-CGR ≥ 56 jours (soit 8 semaines) consécutifs entre S1 et S48 o Durée maximale de l'IT-CGR chez les patients ayant une réponse ≥ 8 semaines entre S1 et S24, et S1 et S48 o Délai entre la première dose de traitement et le début de l'IT-CGR ≥ 8 semaines entre S1 et S24, et S1 et S48 - Critères hématologiques : <ul style="list-style-type: none"> o Pourcentage de patients ayant une augmentation moyenne du taux d'Hb ≥ 1,0 g/dL ≥ 56 jours (8 semaines) consécutifs et en l'absence de transfusions, entre S1 et S24 et S1 et S48. o Réduction moyenne du nombre de CGR transfusés sur une période fixe de 16 semaines (entre S9 et S24 et entre S33 et S48) o Pourcentage de patients ayant une amélioration hématologique modifiée – érythroïde (selon IWG 2006^{20,26}) pendant au moins 56 jours (8 semaines) consécutifs, entre S1 et S24, et S1 et S48

²³ La dose minimale validée par l'AMM de REBLOZYL (luspatercept) est de 0,8 mg/kg/dose

²⁴ Les soins de support ont inclus entre autres : transfusions (pour les niveaux bas en hémoglobine, symptômes associés à l'anémie (i.e. atteinte hémodynamique ou pulmonaire nécessitant un traitement) ou comorbidités (i.e. infection)), antibiotiques, antiviraux et/ou antifongiques, compléments nutritionnels, facteurs stimulant les colonies granulocytaires (G-CSF, GM-CSF), corticostéroïdes à dose stabilisée ou dégressive au moins une semaine avant randomisation pour un traitement autre que le SMD), vaccins atténués si indiqués.

²⁵ L'indépendance transfusionnelle était définie par l'absence de toute transfusion de CGR pendant toute période consécutive de 56 jours (8 semaines) (c.-à-d. J1 à 56, J 2 à 57, J 3 à 58, etc.) pendant la phase initiale de 24 semaines. Pour chaque patient, un « seuil d'hémoglobine requérant une transfusion » était défini sur la base des antécédents de transfusion. Pour la transfusion initiale, ce seuil représentait la moyenne de toutes les valeurs d'hémoglobine avant transfusion, documentées au cours des 16 semaines précédant la première dose de traitement.

L'indépendance transfusionnelle en CGR de chaque patient était évaluée lors de la visite de la semaine 25 sur la base des données individuelles enregistrées concernant le nombre de transfusions reçues pendant la phase initiale de 24 semaines.

²⁶ L'amélioration hématologique modifiée – érythroïde était définie par, selon l'inclusion, :

	<ul style="list-style-type: none"> - Critères relatifs aux chélateurs du fer et à la ferritine (évalués entre S9 et S24, S33 et S48) <ul style="list-style-type: none"> o Evolution moyenne de la dose journalière de chélateurs de fer o Evolution du taux de ferritine sérique - Critères relatifs à la progression de la maladie et à la survie globale (évalués depuis la randomisation jusqu'à 3 ans après la dernière dose et entre S1 et S48) <ul style="list-style-type: none"> o Nombre et pourcentage de patients progressant vers une LAM ; délai jusqu'à progression o Survie globale : délai entre la randomisation jusqu'au décès toute cause - Qualité de vie évaluée sur les échelles : <ul style="list-style-type: none"> o EORTC QLQ C30²⁷ entre l'inclusion et S48 et entre l'inclusion et la fin du traitement o QoL-E²⁸ entre l'inclusion et la fin du traitement - Tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de population a été basé sur une randomisation 2:1. Prenant en compte l'hypothèse d'une réponse au traitement chez 30% des patients dans le groupe luspatercept et 10% dans le groupe placebo, une puissance de 90%, un risque alpha unilatéral de 0,025 et un taux de sortie d'étude de 10 %, le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 210 patients (140 dans le groupe luspatercept et 70 dans le groupe placebo).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse principale</u> Le taux de réponse avec IT-CGR a été calculé en divisant le nombre de répondeurs par le nombre de patients (répondeurs + non-répondeurs) pour chaque traitement x 100. Les patients ayant arrêté la phase initiale sans avoir atteint au moins 56 jours consécutifs (8 semaines) d'indépendance de transfusion de globules rouges ont été considérés comme non-répondeurs.</p> <p>La comparaison des taux de réponse entre les deux groupes a été réalisée sur la population ITT. Le test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) a été utilisé pour tester la différence entre les deux groupes avec un risque alpha unilatéral de 0,025, stratifié sur les besoins transfusionnels à l'inclusion et sur le score IPSS-R à l'inclusion.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant au moins 84 jours (12 semaines) consécutifs (IT ≥ 12S) sur une durée de traitement de 48 semaines (phase initiale + phase d'extension) - Pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant au moins 84 jours (12 semaines) consécutifs (IT ≥ 12S) lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines. <p>L'analyse a été hiérarchisée par une procédure de type « gate-keeping » afin de gérer la multiplicité des tests sur le critère de jugement principal et les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés précédemment cités. L'hypothèse nulle de chaque test a dû être rejetée au risque alpha unilatéral de 0,025 pour tester l'hypothèse du critère de jugement suivant. L'analyse hiérarchisée n'ayant pas été poursuivie sur les autres critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.</p> <p>Les deux critères de jugements secondaires hiérarchisés ont été analysés selon la même méthode que le critère de jugement principal.</p> <p><u>Analyse des autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires en l'absence de hiérarchisation</u></p>

- pour les patients qui avaient un besoin transfusionnel ≥ 4 unités/8 semaines : une réduction d'au moins 4 CGR transfusés sur une période de 8 semaines consécutives,

- pour les patients qui avaient un besoin transfusionnel < à 4 unités/8 semaines : une augmentation du taux de Hb d'au moins 1,5 g/dL sur une période de 8 semaines consécutives en l'absence de transfusions

²⁷ L'échelle EORTC QLQ-C30 est une échelle de mesure spécifique de la qualité de vie liée au cancer complétée par les patients. Elle comporte 30 items classés selon 15 domaines : 5 échelles fonctionnelles (physique, mentale, émotionnelle, cognitive et sociale), 1 sous-échelle de santé globale/qualité de vie, 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausées/vomissement, douleur, dyspnée insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie). Le score de chaque échelle est coté de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

²⁸ L'échelle QoL-E est une échelle de mesure spécifique de la qualité de vie liée au SMD. Elle comporte 29 items classés selon 6 domaines (physique, fonctionnelle, sociale/vie de famille, impact sexuel, atteintes liées au SMR et fatigue). Le score de chaque échelle est coté de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

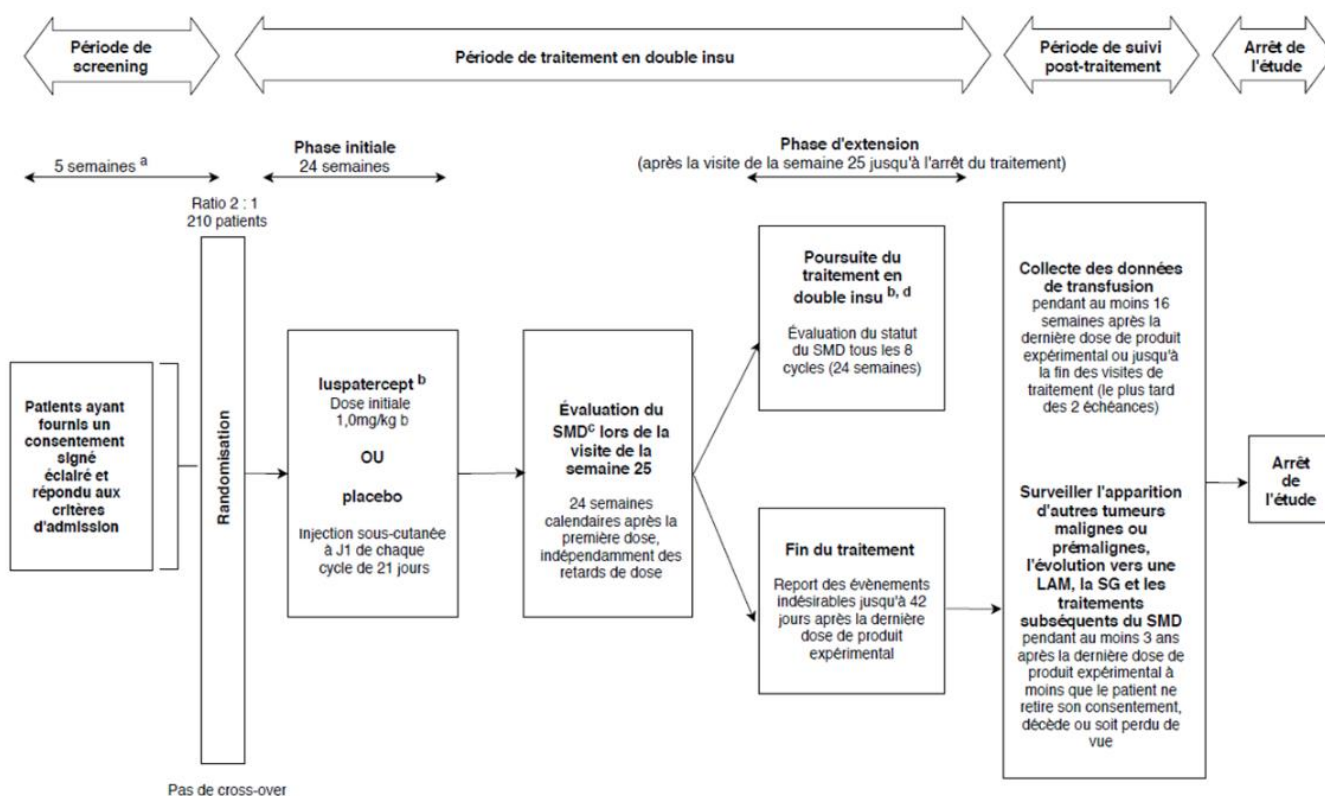
Les autres critères de jugement secondaires ont été analysés de manière descriptive dans la population ITT. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les délais jusqu'à la survenue d'un événement.

Pour les analyses de survie et de progression en LAM, l'estimation des courbes de survie par la méthode de Kaplan- Meier (stratifiée sur le besoin moyen de transfusion et le score IPSS-R à l'inclusion), le test du Log Rank et le modèle à risque proportionnel de Cox.

Populations d'analyse

- Population en intention de traiter (ITT) correspond à l'ensemble des patients randomisés. **Il s'agit de la population d'analyse pour l'ensemble des analyses d'efficacité ;**
- Population de tolérance correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients ont été analysés dans le groupe alloué.
- Population évaluable sur la qualité de vie liée à la santé (Health-related QoL) : cette population a inclus l'ensemble des patients ayant complété le questionnaire EORTC QLQ-C30 à l'inclusion et au moins une fois par la suite.

Amendements au protocole : deux amendements globaux et trois amendements spécifiques à certains pays ont été apportés.



^a La documentation de l'historique de la dépendance transfusionnelle aux GR devait être disponible (unités de GR transfusées et valeurs de Hb pré-transfusionnelles) sur au moins 16 semaines avant la randomisation.

^b La dose pouvait être augmentée jusqu'à 1,75 mg/kg au maximum.

^c Après la visite d'évaluation du SMD de la semaine 25 par l'investigateur, les patients ayant obtenu des bénéfices cliniques transfusionnels sans progression de la maladie selon les critères IWG-MDS pouvaient poursuivre le traitement en double insu au-delà de la semaine 25 dans la phase d'extension.

^d L'évaluation du SMD devait être répétée par l'investigateur tous les 8 cycles (à J1 tous les 8 cycles) jusqu'à l'arrêt du traitement. Pour tous les patients poursuivant le traitement en double insu dans la phase d'extension, chaque évaluation du SMD devait confirmer les bénéfices cliniques transfusionnels continus sans progression de la maladie selon les critères IWG-MDS.

Figure 1. Schéma de l'étude MEDALIST

Résultats :

► Effectifs

A la date d'analyse principale du 8 mai 2018, à l'issue d'un suivi médian de 14 mois dans chaque groupe, tous les patients ont atteint la semaine 48 ou ont arrêté l'étude plus tôt.

Au total, 229 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 2 : 1 : 153 dans le groupe luspatercept et 76 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

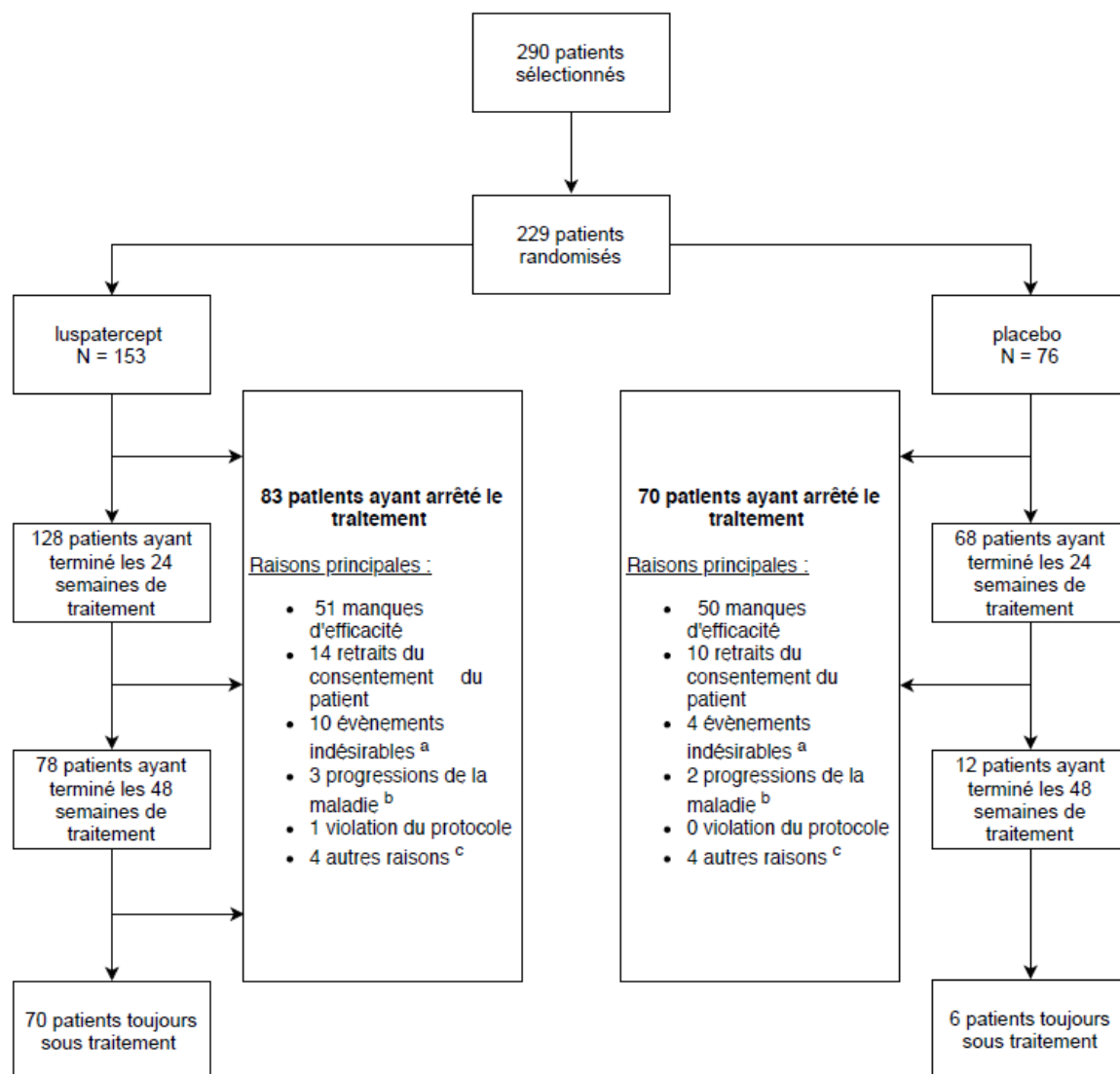
Le pourcentage de patients ayant complété les 24 premières semaines de traitement de la phase initiale de l'étude a été de 84 % (n=128/153) dans le groupe luspatercept et 90 % (n=68/76) dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rempli les critères d'évaluation du SMD à la semaine 25 afin de poursuivre dans la phase d'extension et ayant complété 48 semaines de traitement a été plus important dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 51 % (n=78/153) versus 16 % (n=12/76) respectivement dans chaque groupe.

A la date d'analyse principale du 8 mai 2018 :

- le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été moins important dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 54 % (n=83/153) versus 92 % (n=70/76) respectivement dans chaque groupe. Les principales causes d'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité (33,3 % versus 65,8 % respectivement), le retrait du consentement (9,2 % versus 13,2 %), la tolérance (6,5 % versus 5,3 %) et la progression de la maladie (i.e. progression en LAM ou SMD à haut risque : 2,0 % versus 2,6 % respectivement)
- le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 20 % (n=30/153) dans le groupe luspatercept et 25 % (n=19/76) dans le groupe placebo avec comme principales causes d'arrêt de l'étude : le retrait du consentement (8,5 % versus 10,5 % respectivement) ou le décès (7,8 % versus 11,8 % respectivement).

La répartition des patients au cours de l'étude MEDALIST est présentée en figure 2.



^a N'est pas équivalent aux EI menant à l'arrêt puisque l'EI n'a peut-être pas été la principale raison de l'arrêt et que la progression de la maladie (qui pourrait être un EI menant à l'arrêt) a été classée à part.

^b Progression vers un SMD à risque élevé ou vers une leucémie aiguë myéloïde.

^c Les autres raisons de l'arrêt du traitement dans les groupes luspatercept et placebo comprenaient la décision de l'investigateur (n = 2 et 2, respectivement), le manque d'efficacité (n = 1 et 2, respectivement) et l'état préexistant empêchant la poursuite du traitement après un amendement au protocole (n = 1 et 0, respectivement).

Figure 2. Diagramme de répartition des patients de l'étude MEDALIST

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 71 ans parmi lesquels 80 % des patients d'âge ≥ 65 ans et 36 % des patients d'âge ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (63 %).

La quasi-totalité des patients (95 %) avaient un diagnostic confirmé de SMD de type cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM) selon la classification OMS de 2008.

Le délai médian depuis le diagnostic initial de SMD était plus élevé dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 44 mois *versus* 36 mois respectivement.

La grande majorité des patients (86 %) avaient un taux en EPO sérique ≤ 500 UI/L à l'inclusion.

La majorité des patients (83 %) avaient un score IPSS-R très faible/faible et 17 % avaient un score IPSS-R intermédiaire. La totalité des patients (100 %) présentaient un SMD avec ≥ 15% de sidéroblastes en couronne dans chacun des deux groupes de traitement et la grande majorité présentaient une mutation SF3B1 (92 % dans le groupe luspatercept *versus* 86 % dans le groupe placebo).

La majorité des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 (95 % dans le groupe luspatercept *versus* 86 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de patients ayant un score ECOG de 2 a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe luspatercept : 15 % *versus* 5 % respectivement.

Concernant le besoin transfusionnel, le nombre médian de CGR transfusés a été similaire dans les deux groupes et a été de 5 unités/8 semaines au cours des 16 semaines précédant la randomisation. Le taux moyen d'hémoglobine était de 7,7 g/dL à l'inclusion dans les deux groupes de traitement.

Concernant les traitements antérieurs reçus, la grande majorité des patients (n=218/229 ; 95 %) ont précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité (n=213/218 ; 98 %) étaient réfractaires. Environ la moitié des patients (49 %) ont précédemment reçu des chélateurs du fer et un tiers des patients (32 %) ont reçu du G-CSF/GM-CSF.

Tous les patients (100 % dans chaque groupe) avaient des antécédents de transfusion de CGR au cours des 16 semaines précédant la randomisation.

La quasi-totalité des patients ont reçu au moins un traitement concomitant au cours de l'étude (99 % dans le groupe luspatercept *versus* 95 % dans le groupe placebo).

A noter que 15 % des patients du groupe luspatercept et 29 % des patients du groupe placebo ont reçu des traitements subséquents du SMD au cours de la phase de suivi post-traitement (avec comme principaux traitements : azacitidine, époétine, lénalidomide et daratumumab).

Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1 et les traitements antérieurs et concomitants reçus sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MEDALIST (population ITT)

	Groupe luspatercept (N = 153)	Groupe placebo (N =76)
Caractéristiques démographiques		
Âge (années)		
Moyenne (ET)	70,5 (8,68)	70,7 (10,88)
Médiane (min-max)	71,0 (40-95)	72,0 (26-91)
Catégorie d'âge, n (%)		
≤ 64	29 (19,0)	16 (21,1)
65 - 74	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sexe, n (%)		
Homme	94 (61,4)	50 (65,8)
Femme	59 (38,6)	26 (34,2)
Caractéristiques de la maladie		
Délai depuis le diagnostic initial du SMD (mois)		
Moyenne (ET)	57,8 (56,6)	52,7 (42,3)
Médiane (Min-Max)	44,0 (3-421)	36,1 (4-193)
Classification du SMD selon l'OMS, n (%)		
SMD RARS	7 (4,6)	2 (2,6)
SMD RCMD	145 (94,8)	74 (97,4)
Autre ^c	1 (0,7)	0
Risque selon la classification IPSS-R (facteur de stratification), n (%)		
Très faible ou faible	127 (83,0)	63 (82,9)
- Très faible	18 (11,8)	6 (7,9)
- Faible	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermédiaire	25 (16,3)	13 (17,1)
Elevé	1 (0,7)	0
EPO^a sérique (U/L)		
n	152	76
Moyenne (ET)	280 (361)	285 (434)
Médiane (Min-Max)	157 (12-2454)	131 (29-2760)
Catégories, n (%)		
- < 100 U/L	51 (33,3)	31 (40,8)
- 100 - < 200	37 (24,2)	19 (25,0)
- 200 - 500	43 (28,1)	15 (19,7)
- > 500	21 (13,7)	11 (14,5)
- Manquant	1 (0,7)	0

Statut du gène SF3B1, n (%)		
Muté	141 (92,2)	65 (85,5)
Non muté	12 (7,8)	10 (13,2)
Manquant	0	1 (1,3)
Échelle de statut de performance ECOG, n (%)		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Besoins transfusionnels à l'inclusion		
Nombre de CGR transfusés/ 8 semaines sur 16 semaines		
Moyenne (ET)	5,5 (2,76)	5,8 (2,95)
Médiane (Min-Max)	5,0 (1-15)	5,0 (2-20)
Catégories (facteur de stratification), n (%)		
- ≥ 6 unités	66 (43,1)	33 (43,4)
- < 6 unités	87 (56,9)	43 (56,6)
Taux d'hémoglobine (g/dL)		
Moyenne (ET)	7,7 (0,84)	7,6 (0,77)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; EPO = érythropoïétine ; ET : écart-type, IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised ; SMD-RARS = syndrome myélodysplasique avec anémie réfractaire et sidéroblastes en couronne ; SMD-RCMD = syndrome myélodysplasique avec cytopénie réfractaire et dysplasie multi lignée ; SF3B1 = facteur d'épissage 3B sous-unité

^a Défini comme la valeur la plus élevée de l'EPO dans les 35 jours suivant la première dose du traitement

Tableau 2. Traitements antérieurs et concomitant reçus par les patients de l'étude MEDALIST (population ITT)

	Groupe luspatercept (N = 153)	Groupe placebo (N = 76)
Traitements antérieurs du SMD		
Traitement antérieur par un ASE, n (%)		
Traitements reçus, n (%)	148 (96,7)	70 (92,1)
Raison de l'arrêt du traitement antérieur par ASE, n (%)		
- Réfractaire	144 (97,3)	69 (98,6)
- Intolérant	4 (2,7)	1 (1,4)
Délai entre la fin du traitement antérieur par ASE et l'étude (mois)		
- n	148	70
- Moyenne (ET)	14,8 (28,8)	11,2 (13,6)
- Médiane (Min-Max)	5,3 (0,9-257,9)	5,1 (0,2-64,9)
Durée la plus longue de traitement antérieur par ASE (mois)		
- n	148	70
- Moyenne (ET)	17,8 (22,4)	19,5 (20,2)
- Médiane (Min-Max)	10,5 (1,2-143,2)	13,2 (1,4-90,9)
Autres traitements antérieurs, n (%)		
- Chélateurs du fer	71 (46,4)	40 (52,6)
- G-CSF ou GM-CSF	51 (33,3)	22 (28,9)
Traitements concomitants		
Patients ayant reçu au moins un traitement concomitant, n (%) dont :	151 (98,7)	72 (94,7)
- Antibiotiques à usage systémique	80 (52,3)	27 (35,5)
- Préparations anti-anémiques ^a	37 (24,2)	19 (25,0)
- Chélateurs de fer : Deferasirox	66 (43,1)	33 (43,4)
- Corticostéroïdes à usage systémique	20 (13,1)	7 (9,2)
- Immunostimulants : G-CSF	1 (0,7)	1 (1,3)

ASE : agent stimulant l'érythropoïèse, ET : écart-type, SMD : syndrome myélodysplasique

^aincluant la prophylaxie vitaminique comme soins de support ; les patients avec une anémie causée par un déficit en vitamines ont été exclus

► Critères de jugement principal d'indépendance transfusionnelle en CGR ≥ 8 semaines lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines (population ITT)

La supériorité du luspatercept par rapport au placebo a été démontrée sur le pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant au moins 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines avec une **différence absolue de 24,6 % (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,3 ; 11,3], p < 0,0001)** (cf. tableau 3).

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal de l'étude MEDALIST (population ITT)

Paramètre	Groupe Luspatercept (N = 153)	Groupe Placebo (N = 76)
Nombre de répondeurs en IT-CGR ≥ 8 semaines de S1 à S24	58	10
Taux de réponse (%) (IC95%)	37,9 (30,2 - 46,1)	13,2 (6,5 - 22,9)
Comparaison luspatercept vs placebo		
Différence absolue des taux de réponse (%) (IC95%)	24,6 (14,5 - 34,6)	
Odds ratio (IC95%) ^a	5,1 (2,3 - 11,3)	
p-value ^a	< 0,0001	

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié sur le besoin moyen de transfusion de globules rouges à l'inclusion (≥ 6 unités vs < 6 unités de globules rouges/8 semaines) et le score IPSS-R à l'inclusion (très faible ou faible vs intermédiaire).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion de la multiplicité des analyses

La supériorité du luspatercept par rapport au placebo a été démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (cf. tableau 4) :

- pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR ≥ 12 semaines consécutives pendant la durée de traitement de 48 semaines avec une **différence absolue de 21,4% (OR = 4,0 ; IC_{95%} [1,8 ; 8,9] ; p = 0,0003)**.
- pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR ≥ 12 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines avec une **différence absolue de 20,0% (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,0 ; 12,8] ; p = 0,0002)**.

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude MEDALIST (population ITT)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe luspatercept (N = 153)	Groupe Placebo (N = 76)
Indépendance transfusionnelle en CGR ≥ 12 semaines de S1 à S48		
Nombre de répondeurs	51	9
Taux de réponse (%) (IC95%)	33,3 (25,9 - 41,4)	11,8 (5,6 - 21,3)
Comparaison luspatercept vs placebo		
Différence absolue sur les taux de réponse (%) (IC95%)	21,4 (11,2 - 31,5)	
Odds ratio (OR) ^a (IC95%)	4,04 (1,8 - 8,96)	
p-value ^a	0,0003	
Indépendance transfusionnelle en CGR ≥ 12 semaines de S1 à S24		
Nombre de répondeurs	43	6
Taux de réponse (%) (IC95%)	28,1 (21,1 - 35,9)	7,9 (2,9 - 16,4)
Comparaison luspatercept vs placebo		
Différence absolue sur les taux de réponse (%) (IC95%)	20,0 (10,9 - 29,1)	
Odds ratio (OR) ^a (IC95%)	5,07 (2,0 - 12,8)	
p-value ^a	0,0002	

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié sur le besoin moyen de transfusion de globules rouges à l'inclusion (≥ 6 unités vs < 6 unités de globules rouges/8 semaines) et le score IPSS-R à l'inclusion (très faible ou faible vs intermédiaire).

► Données d'efficacité à la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019 (analyse ad'hoc à un suivi médian de 26 mois)

Le laboratoire a transmis les résultats d'une analyse de suivi ad'hoc à la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019 correspondant à un suivi médian de 26 mois dans chaque groupe. La levée de l'aveugle a eu lieu en juin 2018, date à l'issue de laquelle les patients du groupe placebo ont arrêté le traitement. Les résultats sont présentés de manière descriptive, cette analyse n'ayant pas été prévue au protocole.

A la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019, parmi les 229 patients initialement randomisés, le pourcentage de patients toujours sous traitement a été de 27 % (n=41/153) dans le groupe luspatercept versus 0 % dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement dans le groupe luspatercept étaient le manque d'efficacité (44 %), la tolérance (10 %) et le retrait du consentement (11 %).

Concernant les résultats sur l'IT-CGR ≥ 8 semaines sur la totalité de la période de traitement (de la randomisation jusqu'à la date d'analyse de 1^{er} juillet 2019, à un suivi médian de 26 mois), 15 patients supplémentaires dans le groupe luspatercept et 2 patients supplémentaires dans le groupe placebo ont été répondeurs après la période initiale de traitement de 24 semaines soit au total, 48 % (n=73/153) de répondeurs dans le groupe luspatercept versus 16 % (n=12/76) dans le groupe placebo.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude en double-aveugle MEDALIST dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire spécifique du cancer EORTC QLQ C30²⁷ et du questionnaire spécifique du SMD QoL-E²⁸.

La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans ces études, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique MEDALIST

Au total, tous les patients randomisés de l'étude ont reçu au moins une dose de traitement soit 153 patients dans le groupe luspatercept et 76 patients dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement a été plus longue dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 49 semaines versus 24 semaines respectivement. Les patients ont ainsi reçu en médiane 16 doses dans le groupe luspatercept versus 8 doses dans le groupe placebo.

Concernant les augmentations de dose autorisées par le protocole (jusqu'à la dose maximale de 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines) : le pourcentage de patients ayant eu au moins une augmentation de dose a été de 77 % dans le groupe luspatercept versus 93 % dans le groupe placebo.

Concernant les reports de dose et réductions de doses autorisés par le protocole (jusqu'à la dose minimale de 0,45 mg/kg toutes les trois semaines) :

- le pourcentage de patients ayant eu au moins un report de dose a été de 41 % dans le groupe luspatercept versus 12 % dans le groupe placebo. Les principales raisons de report de dose dans le groupe luspatercept ont été : une Hb $\geq 11,5$ g/dL (n= 10 ; 6,5 %), un EI suspecté lié au traitement de grade ≥ 3 (n=4 ; 2,6%), une augmentation des globules blancs sanguins (n=3 ; 2%) et une raison autre²⁹ (n=55 ; 36 %)
- le pourcentage de patients ayant eu au moins une réduction de dose a été de 5,9 % dans le groupe luspatercept versus 0 % dans le groupe placebo. Parmi les patients du groupe luspatercept (n=9), 9 patients ont eu une réduction de dose entre 1 et 0,8 mg/kg (**correspondant à la dose validée par l'AMM de REBLOZYL (luspatercept)**) tandis qu'un seul patient a eu une réduction de dose de 0,8 à 0,6 mg/kg/j (hors AMM). Les principales

²⁹Les raisons autres incluaient tout EI non lié au traitement et/ou de grade < 3 (n=29), la logistique (n= 18), les préférences du patient (n=13), les résultats d'analyse (n=9), une erreur du centre (n=6), une décision de l'investigateur (n=1).

raisons de réduction de dose ont été : un EI suspecté lié au traitement de grade ≥ 3 (n=5), une augmentation de l'Hb ≥ 2 g/dL comparé à l'Hb du cycle précédent (n=3) et une raison autre (n=2)³⁰

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 98 % dans le groupe luspatercept et 92 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (≥ 10 %) ont été :

- une fatigue : 27 % dans le groupe luspatercept *versus* 13 % dans le groupe placebo
- une diarrhée : 22 % *versus* 9 % respectivement
- une asthénie : 20 % *versus* 12 %
- des nausées : 20 % *versus* 8 %
- les vertiges : 20 % *versus* 5 %
- les douleurs dorsales : 19 % *versus* 7 %
- une toux : 18 % *versus* 13 %
- un œdème périphérique : 16 % *versus* 17 %
- les céphalées : 16 % *versus* 7 %
- une dyspnée : 15 % *versus* 7 %
- une constipation : 11 % *versus* 9 %
- une infection des voies urinaires : 11 % *versus* 5 %
- une bronchite : 11 % *versus* 1 %
- une chute : 10 % *versus* 11 %
- une infection des voies respiratoires supérieures : 10 % *versus* 4%

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 3 ou 4 a été de 42 % dans le groupe luspatercept *versus* 45 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents (> 3 patients) reportés dans le groupe luspatercept : anémie (n=10 ; 6,5 %), chute (n=7 ; 4,6 %), fatigue (n=7 ; 4,6 %), neutropénie (n=5 ; 3,3 %), syncope (n=5 ; 3,3 %) et asthénie (n=4 ; 2,6 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 31 % dans le groupe luspatercept *versus* 30 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (≥ 2 patients) ont été :

- pneumonie : 2 % (n=3 patients) dans le groupe luspatercept *versus* 2,6 % (n=2 patients) dans le groupe placebo
- infection des voies urinaire : 2 % (n=3) *versus* 1,3 % (n=1)
- chute : 2 % (n=3) *versus* 3,9 % (n=3)
- douleur dorsale : 2 % (n=3) *versus* 0 %
- syncope : 2 % (n=3) *versus* 0 %
- fracture de la hanche : 0,7 % (n=1) *versus* 3,9 % (n=3)
- pyrexie : 0 % *versus* 2,6 % (n=2)

Le pourcentage de patients ayant eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 8,5 % (13/153) dans le groupe luspatercept *versus* 7,9 % (6/76) dans le groupe placebo avec comme principaux EI rapportés dans le groupe luspatercept : la transformation en LAM (n=2), la fatigue (n=2) et le sepsis (n=2).

Le pourcentage de décès a été de 7,8 % (n=12/153) dans le groupe luspatercept *versus* 11,8 % (n=9/76) dans le groupe placebo. Parmi les 12 décès dans le groupe luspatercept :

- cinq sont survenus durant la période de traitement (définie entre la première dose et jusqu'à 42 jours après la dernière dose) : un syndrome de dysfonctionnement multiorganiques, deux sepsis, une insuffisance rénale et un choc hémorragique
- sept sont survenus durant la période post-traitement (> 42 jours après la dernière dose) : un sepsis, une infection des tissus mous, une progression de la maladie, une progression en LAM, un syndrome myélodysplasique, une ischémie intestinale et un infarctus du myocarde

Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

³⁰Il s'agissait d'une asthénie et d'une élévation des enzymes hépatiques secondaire à la prise de contraceptif.

Parmi les EI d'intérêts ont été rapportés des tumeurs bénignes, affections précancéreuses et tumeurs malignes (cancers incluant les progressions en LAM et en SMD de haut risque) chez 7,2% des patients du groupe luspatercept *versus* 3,9% des patients du groupe placebo.

Concernant les progressions en LAM, 3 cas ont été rapportés chez 2/153 patients dans le groupe luspatercept (1,3%) et 1/76 patient dans le groupe placebo (1,3%). Un des cas de progression en LAM sous luspatercept est survenu 5 mois après le début du traitement et le deuxième cas est survenu au-delà des 42 jours après la dernière dose administrée.

Concernant la progression en SMD de haut risque, 2 cas ont été rapportés chez 1/153 patient dans le groupe luspatercept (0,7%) et 1/76 patient dans le groupe placebo (1,3%).

Les patients ayant eu une progression en LAM ou en SMD de haut risque avaient des facteurs de risque (risque de mutation à l'inclusion, ancienneté de la pathologie). Les données disponibles n'ont pas montré de signal de surrisque de progression en LAM ou en SMD de haut risque avec luspatercept.

Le pourcentage de patients ayant été testé positif aux anticorps anti-luspatercept a été de 7,2 % (n=11/153) dans le groupe luspatercept *versus* 3,9 % (n=3 /76) dans le groupe placebo parmi lesquels respectivement 5 patients et 2 patients dans chaque groupe ayant développé des anticorps neutralisants. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique liée à ces anticorps n'a été rapportée.

► **Données de tolérance à la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019 (analyse ad'hoc à un suivi médian de 26 mois)**

A la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019, à l'issue d'un suivi médian de 26 mois dans chaque groupe, la durée médiane de traitement a été de 51 semaines (soit 12,7 mois environ) dans le groupe luspatercept.

Les EI rapportés ont été de même ordre que ceux identifiés lors de l'analyse principale à 14 mois avec comme EI supplémentaires rapportés à une incidence $\geq 15\%$: les céphalées, infections des voies respiratoires supérieures et douleurs dorsales. Les EI graves et EI d'intérêts (incluant la progression en LAM) ont été également de même ordre que ceux de l'analyse principale

Quinze patients supplémentaires sont décédés dans le groupe luspatercept portant à 18 % de décès (n=27/153) dans le groupe luspatercept et 24 % de décès (n=18/76) dans le groupe placebo à l'issue d'un suivi médian de 26 mois. L'incidence des décès n'a pas été portée par une catégorie spécifique d'EI (selon les « Preferred Term ») et n'a pas porté sur une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe. Les décès du groupe luspatercept n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de REBLOZYL (luspatercept) (version 1.0, 12 mai 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Evènements thromboemboliques (seulement chez les patients atteints de β -thalassémie avec splénectomie)
Risques importants potentiels	- Tumeurs malignes hématologiques (incluant une LAM) ; - Utilisation hors AMM dans la population pédiatrique (toxicité du luspatercept sur le développement) ; - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ;
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

En plus des mesures de minimisation des risques de routine, des mesures additionnelles de minimisation du risque et de pharmacovigilance ont été prévues dans le cadre du PGR :

- L'étude ACE-536-LTFU-001, une étude de phase 3b, ouverte, monobras, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme du luspatercept (notamment en termes d'évènements thromboemboliques et de tumeurs malignes ou précancéreuses et de cancers hématologiques) chez les patients ayant participé aux études promues par Acceleron ou Celgene. Le rapport final de cette étude est attendu pour Q1 2030. (cf. rubrique 07.5 du présent avis) ;

- Une checklist à destination des professionnels de santé et une carte d'alerte patient à destination des femmes en âge de procréer afin de les informer sur le risque d'utilisation du luspatercept chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Une étude pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de réduction des risques du luspatercept en Europe (notamment pour le risque d'utilisation durant la grossesse et l'allaitement).

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport périodique de tolérance européen était disponible à la date du présent avis.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Syndromes myélodysplasiques

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient la fatigue, la diarrhée, l'asthénie, les nausées, les sensations vertigineuses, la dorsalgie et les céphalées. Les effets indésirables médicamenteux de grade 3 ou supérieur les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) incluaient la syncope/présyncope, la fatigue, l'hypertension et l'asthénie. Les effets indésirables médicamenteux graves les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) étaient les infections des voies urinaires, la dorsalgie et la syncope.

L'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,0 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient la fatigue et les céphalées.

β-thalassémie

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant REBLOZYL (chez au moins 15 % des patients) étaient les céphalées, les douleurs osseuses et l'arthralgie. L'effet indésirable médicamenteux de grade 3 ou supérieur le plus fréquemment rapporté était l'hyperuricémie. Les effets indésirables les plus graves rapportés incluaient des événements thromboemboliques, avec notamment une thrombose veineuse profonde, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose de la veine porte et une embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les douleurs osseuses, l'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,6 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient l'arthralgie, la dorsalgie, les douleurs osseuses et les céphalées.

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 5. Effets indésirables médicamenteux (EI) chez des patients traités par REBLOZYL dans le cadre d'un SMD et d'une β-thalassémie

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence (tous grades) pour le SMD	Fréquence (tous grades) pour la β-thalassémie
Infections et infestations	bronchite	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent
	infection des voies aériennes supérieures	Fréquent	Très fréquent
	influenza	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire	hypersensibilité*	Fréquent	Fréquent

Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperuricémie	Fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	Très fréquent	<i>Très fréquent</i>
	céphalées	Très fréquent	<i>Très fréquent</i>
	syncope/présyncope	Fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige/vertige positionnel	Fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections vasculaires	hypertension [~]	Fréquent	<i>Fréquent</i>
	événements thromboemboliques [§]	Fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	Très fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections gastro-intestinales	diarrhée	Très fréquent	<i>Très fréquent</i>
	nausées	Très fréquent	<i>Fréquent</i>
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	dorsalgie	Très fréquent	<i>Très fréquent</i>
	arthralgie	Fréquent	<i>Très fréquent</i>
	douleurs osseuses	Fréquent	<i>Très fréquent</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	Très fréquent	<i>Très fréquent</i>
	asthénie	Très fréquent	<i>Fréquent</i>
	réactions au site d'injection [#]	Fréquent	<i>Fréquent</i>

* L'hypersensibilité comprend l'œdème palpébral, l'hypersensibilité médicamenteuse, un gonflement du visage, un œdème périorbitaire, un œdème de la face, un œdème de la face, un œdème de la face, un gonflement des lèvres, une éruption d'origine médicamenteuse.

[~] Une réaction d'hypertension comprend une hypertension artérielle essentielle, une hypertension et une crise aiguë hypertensive

[#] Les réactions au site d'injection comprennent un érythème au site d'injection, un prurit au site d'injection, un gonflement au site d'injection et un rash au site d'injection.

[§] Les événements thromboemboliques incluent une thrombose veineuse profonde, une thrombose de la veine porte, un accident vasculaire cérébral ischémique et une embolie pulmonaire.

Description de certains effets indésirables

Douleur osseuse

Une douleur osseuse a été rapportée par 19,7 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (8,3 % pour le placebo) et par 2,6 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (3,9 % pour le placebo). Chez les patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, la douleur osseuse était plus fréquente dans les 3 premiers mois (16,6 %) par rapport aux mois 4 à 6 (3,7 %). La plupart des effets indésirables (41 des 44 effets indésirables) étaient de grade 1 ou 2, avec 3 effets indésirables de grade 3. L'un des 44 effets indésirables était grave et 1 effet indésirable a entraîné l'arrêt du traitement.

Arthralgie

Une arthralgie a été rapportée par 19,3 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (11,9 % pour le placebo) et par 5,2 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (11,8 % pour le placebo). Dans le groupe des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept, l'arthralgie a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,9 %).

Hypertension

Les patients traités par luspatercept ont eu une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 5 mmHg par rapport à la référence, un effet qui n'a pas été observé chez les patients recevant le placebo. Une hypertension a été rapportée par 8,5 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (9,2 % pour le placebo) et par 8,1 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (2,8 % pour le placebo).

Chez les patients atteints d'un SMD, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 5 patients (3,3 %) traités par luspatercept et chez 3 patients (3,9 %) recevant le placebo. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension.

Chez les patients atteints de β -thalassémie, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 patients (1,8 %) traités par luspatercept (0,0 % pour le placebo). Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypertension.

Hypersensibilité

Des effets indésirables de type hypersensibilité (y compris œdème palpébral, hypersensibilité médicamenteuse, gonflement du visage, œdème périorbitaire, œdème de la face, angioœdème, gonflement des lèvres, éruption d'origine médicamenteuse) ont été rapportés chez 4,6 % des patients atteints d'un SMD (2,6 % pour le placebo) et chez 4,5 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans le cadre des études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1/2. Dans le groupe atteint de β -thalassémie traité par luspatercept, l'hypersensibilité a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,4 %).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (y compris érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection et rash au site d'injection) ont été rapportées chez 3,9 % des patients atteints d'un SMD (0,0 % pour le placebo) et chez 2,2 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (1,8 % pour le placebo). Dans les études cliniques, tous les effets indésirables étaient de grade 1 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine porte, accident vasculaire cérébral ischémique et embolie pulmonaire) sont survenus chez 3,6 % des patients atteints de β -thalassémie traités par luspatercept (0,9 % pour le placebo). Tous les événements ont été rapportés chez des patients splénectomisés et qui avaient au moins un autre facteur de risque. Aucune différence dans ces événements n'a été observée entre les bras luspatercept et placebo chez les patients atteints d'un SMD.

Immunogénicité

Dans les études cliniques sur le SMD, une analyse de 260 patients traités par luspatercept et qui étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 23 (8,8 %) patients atteints d'un SMD étaient positifs aux anticorps anti-luspatercept émergeant sous traitement, dont 9 (3,5 %) patients atteints qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

Dans les études cliniques sur la β -thalassémie, une analyse de 284 patients atteints de β -thalassémie ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 4 (1,4 %) patients atteints de β -thalassémie étaient positifs aux anticorps antiluspatercept émergeant sous traitement, dont 2 (0,7 %) patients atteints de β -thalassémie qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

La concentration sérique de luspatercept avait tendance à diminuer en présence d'anticorps neutralisants. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique sévère n'a été rapportée chez les patients ayant des anticorps anti-luspatercept. Aucune association n'a été observée entre les réactions de type hypersensibilité ou les réactions au site d'injection et les anticorps anti-luspatercept. »

07.4 Résumé & discussion

Le présent avis concerne l'indication de la spécialité REBLOZYL (luspatercept) dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles³¹. Le laboratoire a sollicité le remboursement dans une population restreinte de l'AMM à savoir uniquement chez les patients sans délétion 5q. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM.

³¹ REBLOZYL (luspatercept) est également indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une β -thalassémie. Cette indication fait l'objet d'un second avis séparé.

La demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de syndrome myélodysplasique repose sur une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 229 patients dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du luspatercept en termes d'indépendance transfusionnelle en CGR dans le traitement de l'anémie due à un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire (selon la classification IPSS-R) chez les patients avec sidéroblastes en couronne, dépendants des transfusions en CGR.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les patients inclus avaient un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire selon l'IPSS avec des sidéroblastes en couronne $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ si mutation SF3B1). Les patients devaient avoir un besoin moyen en transfusion ≥ 2 unités par 8 semaines confirmé pendant au moins les 16 semaines précédant la randomisation et une hémoglobinémie ≤ 10 g/dL.

Les patients atteints de SMD associé à une délétion 5q n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les patients ont été traités durant une phase initiale de 24 semaines en double-aveugle puis en cas d'efficacité clinique et d'absence de progression du SMD à l'issue de cette période, pouvaient être traités durant une seconde phase d'extension de 24 semaines et plus. Le recours aux soins de support (dont les transfusions en CGR) a été autorisé durant l'étude.

L'étude a randomisé 229 patients (selon un ratio 2 :1) : 153 dans le groupe luspatercept et 76 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

A la date d'analyse principale du 8 mai 2018, à l'issue d'un suivi médian de 14 mois dans chaque groupe :

- le pourcentage de patients ayant complété les 24 premières semaines de traitement a été de 84 % (n=128/153) dans le groupe luspatercept *versus* 90 % (n=68/76) dans le groupe placebo et le pourcentage de patients ayant complété les 48 semaines de traitement a été plus important dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 51 % (n=78/153) *versus* 16 % (n=12/76) respectivement dans chaque groupe
- la durée médiane de traitement a été plus longue dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 49 semaines *versus* 24 semaines respectivement et le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 54 % (n=83/153) dans le groupe luspatercept *versus* 92 % (n=70/76) dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité (33,3 % *versus* 65,8 % respectivement), le retrait du consentement (9,2 % *versus* 13,2 %), la tolérance (6,5 % *versus* 5,3 %) et la progression de la maladie (i.e. progression en LAM ou SMD à haut risque : 2,0 % *versus* 2,6 % respectivement).

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 71 ans parmi lesquels 80 % des patients d'âge ≥ 65 ans et 36 % des patients d'âge ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (63 %). Le délai médian depuis le diagnostic initial de SMD était plus élevé dans le groupe luspatercept que dans le groupe placebo : 44 mois *versus* 36 mois respectivement.

La grande majorité des patients (environ 86 %) avaient un taux en EPO sérique ≤ 500 UI/L à l'inclusion.

La majorité des patients (83 %) avaient un score IPSS-R très faible/faible et 17 % avaient un score IPSS-R intermédiaire.

Concernant le besoin transfusionnel, le nombre médian de CGR transfusés a été similaire dans les deux groupes et a été de 5 unités/8 semaines au cours des 16 semaines précédant la randomisation. Le taux moyen d'hémoglobine était de 7,7 g/dL à l'inclusion dans les deux groupes de traitement.

Concernant les traitements antérieurs reçus, la grande majorité des patients (n=218/229 ; 95 %) ont précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité (n=213/218 ; 98 %) étaient réfractaires. Environ la moitié des patients (49 %) ont précédemment reçu des chélateurs du fer et un tiers des patients (32 %) ont reçu du G-CSF/GM-CSF.

Tous les patients (100 % dans chaque groupe) avaient des antécédents de transfusion de CGR pour le traitement de l'anémie au cours des 16 semaines précédant la randomisation.

A noter que 15 % des patients du groupe luspatercept et 29 % des patients du groupe placebo ont reçu des traitements subséquents du SMD au cours de la phase de suivi post-traitement (avec comme principaux traitements : azacitidine, époétine, lénalidomide et daratumumab).

La supériorité du luspatercept par rapport au placebo a été démontrée sur le pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant au moins 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines : 37,9 % dans le groupe luspatercept *versus* 13,2 % dans le groupe placebo soit une **différence absolue de 24,6 % (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,3 ; 11,3], p < 0,0001)**

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, la supériorité du luspatercept par rapport au placebo a été démontrée sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants

- pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR \geq 12 semaines consécutives pendant la durée de traitement de 48 semaines : 33,3 % *versus* 11,8 % soit une **différence absolue de 21,4% (OR = 4,0 ; IC_{95%} [1,8 ; 8,9] ; p = 0,0003).**
- pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR \geq 12 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines : 28,1 % *versus* 7,9 % soit une **différence absolue de 20,0% (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,0 ; 12,8] ; p = 0,0002).**

► Qualité de vie

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en l'absence de hiérarchisation de ce critère.

► Tolérance

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 98 % dans le groupe luspatercept et 92 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents : une fatigue, une diarrhée, une asthénie, des nausées, des vertiges, des douleurs dorsales, une toux, un œdème périphérique, des céphalées et une dyspnée.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade 3 ou 4 a été de 42 % dans le groupe luspatercept *versus* 45 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents reportés dans le groupe luspatercept : anémie (n=10 ; 6,5), chute (n=7 ; 4,6 %), fatigue (n=7 ; 4,6 %), neutropénie (n=5 ; 3,3 %), syncope (n=5 ; 3,3 %) et asthénie (n=4 ; 2,6 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été similaire entre les deux groupes 31 % dans le groupe luspatercept *versus* 30 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents :

- pneumonie : 2 % (n=3 patients) dans le groupe luspatercept *versus* 2,6 % (n=2 patients) dans le groupe placebo
- infection des voies urinaires : 2 % (n=3) *versus* 1,3 % (n=1)
- chute : 2 % (n=3) *versus* 3,9 % (n=3)
- douleur dorsale : 2 % (n=3) *versus* 0 %
- syncope : 2 % (n=3) *versus* 0 %
- fracture de la hanche : 0,7 % (n=1) *versus* 3,9 % (n=3)
- pyrexie : 0 % *versus* 2,6 % (n=2)

Le pourcentage de patients ayant eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 8,5 % (13/153) dans le groupe luspatercept *versus* 7,9 % (6/76) dans le groupe placebo avec comme principaux EI rapportés dans le groupe luspatercept : la transformation en LAM (n=2), la fatigue (n=2) et le sepsis (n=2).

Le pourcentage de décès a été de 7,8 % (n=12/153) dans le groupe luspatercept *versus* 11,8 % (n=9/76) dans le groupe placebo. Parmi les 12 décès dans le groupe luspatercept :

- cinq sont survenus durant la période de traitement (définie entre la première dose et jusqu'à 42 jours après la dernière dose) : un syndrome de dysfonctionnement multiorganiques, deux sepsis, une insuffisance rénale et un choc hémorragique
- sept sont survenus durant la période post-traitement (> 42 jours après la dernière dose) : le groupe luspatercept ont été : un sepsis, une infection des tissus mous, une progression de la maladie, une progression en LAM, un syndrome myélodysplasique, une ischémie intestinale et un infarctus du myocarde

Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Le pourcentage de patients ayant été testé positif aux anticorps anti-luspatercept a été de 7,2 % (n=11/153) dans le groupe luspatercept et 3,9 % (n=3 /76) dans le groupe placebo parmi lesquels respectivement 5 patients et 2 patients dans chaque groupe ayant développé des anticorps neutralisants.

Les données de tolérance à un suivi prolongé médian de 26 mois correspondant à une durée médiane de traitement de 51 semaines (min – max : 6 – 172) soit environ 12,7 mois dans le groupe luspatercept) ont rapportés des EI de même ordre que ceux de l'analyse principale avec comme EI supplémentaires rapportés à une incidence $\geq 15\%$: les céphalées, infections des voies respiratoires supérieures et douleurs dorsales. Quinze patients supplémentaires sont décédés dans le groupe luspatercept portant à 18 % de décès (n=27/153) dans le groupe luspatercept et 24 % de décès (n=18/76) dans le groupe placebo à l'issue d'un suivi médian de 26 mois. Les décès du groupe luspatercept n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement.

► Discussion

La supériorité du luspatercept a été démontrée versus placebo sur le pourcentage de patients ayant une indépendance transfusionnelle en CGR :

- ≥ 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines
- ≥ 12 semaines consécutives respectivement pendant la durée de traitement de 48 semaines et lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines

Pour autant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- aucune donnée comparative robuste sur la durée maximale de l'indépendance transfusionnelle en CGR, le délai jusqu'à l'indépendance transfusionnelle, la variation de l'hémoglobinemie et la réduction des CGR transfusés n'est disponible en l'absence de hiérarchisation sur ces critères de jugement ;
- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme (analyse principale à 24 semaines et analyse secondaire hiérarchisée à 48 semaines avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo (n=12) pour cette dernière analyse) dans un contexte d'anémie chronique ; des incertitudes subsistent sur l'efficacité du traitement à plus long terme là où une analyse ad'hoc réalisée à un suivi médian plus long à 26 mois a rapporté un pourcentage d'arrêt du luspatercept de 44 % pour manque d'efficacité ;
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire dans un contexte où la qualité de vie est fortement altérée dans cette maladie ;
- les données de tolérance issues de l'étude de suivi en ouvert sont limitées avec un recul médian de traitement d'environ 12,7 mois.

Compte tenu des données d'efficacité à court terme sur le taux d'indépendance transfusionnelle ≥ 8 semaines et ≥ 12 semaines et des données de tolérance à un recul limité (13 mois), il est attendu un impact supplémentaire de REBLOZYL (luspatercept) sur la morbi-mortalité.

L'impact supplémentaire de REBLOZYL (luspatercept) sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, REBLOZYL (luspatercept) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

Un éventuel impact de REBLOZYL (luspatercept) sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient est attendu de par la réduction du nombre de besoins transfusionnels et du nombre de jours d'hospitalisations associés.

07.5 Programme d'études

Nom	Coordinateur	Sponsor	Détails	Date de création
Registre des Syndromes Myélodysplasiques et des Leucémies secondaires chimio- et radio-induites des Centres du GFM	Pr Pierre FENAUX	Groupe Francophone des Myelodisplasies (GFM)	Registre est complété par 77 centres GFM	2003

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données ³²
Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande		
ACE-536-LFTU-001 NCT04064060	Phase IIIb , monobras, en ouvert Evaluer la tolérance au long cours du luspatercept chez les patients ayant participé aux études sur luspatercept	Q1 2030
Dans d'autres indications		
COMMANDS ACE-536-MDS-002 NCT03682536	Phase III , randomisée, en ouvert Comparaison de luspatercept <i>versus</i> époétine alfa, dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, naïfs d'ASE et dépendants des transfusions de globules rouge	Q2 2021
ACE-536-MDS-003 NCT03900715	Phase II , en ouvert Evalue l'efficacité et la tolérance du luspatercept dans le traitement de l'anémie au sein de la population japonaise atteinte de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, et ne nécessitant pas de transfusions de globules rouges	Q4 2021
ACE-536-MDS-004 NCT04477850	Phase II , en ouvert Evalue l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du luspatercept dans le traitement de l'anémie au sein des populations chinoise et japonaise atteintes de SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéoblastes en couronne et nécessitant des transfusions de globules rouges	Q3 2023
BEYOND ACE-536-B-THAL-002 NCT03342404	Phase II , randomisée, double insu Evaluer l'effet du luspatercept vs placebo chez les patients atteints de béta-thalassémie non dépendants des transfusions	Q3 2020
ACE-536-B-THAL-004 NCT04143724	Phase IIa , en ouvert Evaluer la tolérance et la pharmacocinétique du luspatercept au sein d'une population pédiatrique atteinte de β-thalassémie nécessitant des transfusions sanguines régulières	Q4 2021
ACE-536-MF-001 NCT03194542	Phase II , en ouvert Evaluer l'efficacité du luspatercept <i>versus</i> placebo chez les patients atteints de myélofibrose associée à un néoplasme myéloprolifératif, souffrant d'anémie avec ou sans dépendance aux CGR	Q2 2021

³² La date indiquée ici correspond à la « Primary completion date » disponible sur clinicaltrials.gov pour chaque étude listée dans ce tableau.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique des patients présentant un SMD de bas risque repose principalement sur la correction des cytopénies, principalement l'anémie, qui ont un impact majeur sur les patients et peuvent nécessiter des transfusions répétées de concentrés de globules rouges. Lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques, l'abstention thérapeutique sera privilégiée.

En cas d'anémie symptomatique, le traitement mis en place aura pour objectif de prévenir les transfusions et maintenir en permanence un taux d'hémoglobine > 10-11 g/dl, par rapport à un traitement transfusionnel simple, où par définition le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g/dl, ce qui est généralement associé à un retentissement clinique (fatigue, baisse de la qualité de vie, etc.).

En cas d'anémie symptomatique, le traitement de première intention repose sur l'EPO recombinante à fortes doses seule ou associée au GCSF chez les patients ayant ≤ 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés. La réponse au traitement est observée dans les trois mois ; en cas d'inefficacité après ce délai, le traitement doit être arrêté. A noter que seule l'époétine alfa EPREX et son biosimilaire BINOCRIT disposent d'une AMM spécifique dans cette indication en monothérapie (sans GCSF).

En cas d'échec de l'EPO :

- les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) sont à utiliser après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Elles sont associées à une dégradation de la qualité de vie, des complications graves (notamment cardio-vasculaires) et une toxicité due à la surcharge en fer.
- le lénalidomide (REVLIMID) est indiqué uniquement chez les patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 **et une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q)**, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées. Le Lénalidomide entraîne, principalement pendant les premières semaines de traitement, des cytopénies (neutropénie, thrombopénie) justifiant que ce traitement soit instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance de l'hémogramme qui doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies
- d'autres options thérapeutiques sont citées par les recommandations nationales^{5,6} et européennes⁷ en traitement de seconde ligne en cas d'échec à l'EPO recombinante dans des populations spécifiques mais ne disposent pas d'AMM validée en France à ce jour :
 - Thalidomide : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 % ;
 - agents hypométhylants (azacitidine ou décitabine)
 - sérum antilymphocytaire : chez le patient âgé de moins de 60-65 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie, particulièrement chez les patients HLA DR 15 ;

A noter que la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients avec SMD de haut risque, ayant un donneur de CSH et étant âgés de moins de 65-70 ans.

Place de REBLOZYL (luspatercept) dans la stratégie thérapeutique :

► Dans le périmètre du remboursement (sans délétion 5q après échec ou en cas d'inéligibilité à l'EPO)

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de REBLOZYL (luspatercept) par rapport au placebo sur le critère d'indépendance transfusionnelle à court terme à 24 semaines et à 48 semaines

(avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo (n=12) pour cette dernière analyse), chez des patients en échec à l'EPO, avec une anémie dépendante de la transfusion et sans délétion 5q,

- de la comparaison réalisée versus placebo dans un contexte où la grande majorité des patients inclus (n=218/229 ; 95 %) avaient précédemment reçu des agents stimulants l'érythropoïèse parmi lesquels la quasi-totalité (n= 213/218 ; 98 %) étaient réfractaires, ce qui est donc acceptable

- de la non-inclusion des patients présentant un SMD associé à une délétion chromosomique 5q au cours de cette même étude

REBLOZYL (luspatercept) est un traitement de deuxième intention après échec de la thérapie à base d'érythropoïétine ou en cas d'inéligibilité à celle-ci, chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q.

► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Chez les autres patients du périmètre de l'indication AMM de syndrome myélodysplasique (correspondant aux patients avec délétion 5q), ces patients n'ayant pas été inclus dans l'étude MEDALIST et par conséquent faute de donnée dans cette sous-population éligible au lénalidomide, REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il est rappelé, conformément au RCP, que les administrations de REBLOZYL (luspatercept) par injections sous-cutanées toutes les trois semaines s'effectuent par un professionnel de santé. Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml avec une nécessité de répartition de ce volume sur plusieurs sites d'injection en cas de volume supérieur à 1,2 ml.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines. Ils évoluent en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas et représentent les états pré-leucémiques les plus fréquents de l'adulte. La médiane de survie des patients atteints de SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire est estimée entre 3 et 8,8 ans.

► La spécialité REBLOZYL (luspatercept) est un médicament à visée symptomatique.

► Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle chez des patients atteints de SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, dépendants des transfusions en CGR et majoritairement réfractaires (93 %) aux agents stimulants l'érythropoïèse sur les pourcentages de patients ayant une indépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges:

- ≥ 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet modérée : 37,9 % dans le groupe luspatercept *versus* 13,2 % dans le groupe placebo soit une différence absolue de 24,6 %
- ≥ 12 semaines consécutives :
 - pendant la durée de traitement de 48 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 33,3 % *versus* 11,8 % soit une différence absolue de 21,4 %

- pendant la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 28,1 % *versus* 7,9 % soit une différence absolue de 20,0 %
 - l'absence de donnée comparative robuste *versus* placebo sur la durée de réponse (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) et les variations de l'hémoglobinémie,
 - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, ce qui est regrettable dans cette maladie,
 - les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme là où une analyse ad'hoc un suivi médian de 26 mois a rapporté un pourcentage d'arrêt du luspatercept chez 44 % des patients traités pour manque d'efficacité,
 - le profil de tolérance observé à l'issue d'un recul médian de traitement limité d'environ 12,7 mois le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi chez les patients avec délétion 5q faute de donnée dans cette sous-population.

► - Chez les patients sans délétion 5q : les transfusions de culots de globules rouges (CGR) sont l'alternative thérapeutique.

- Chez les patients avec délétion 5q : la spécialité REVLIMID (lénalidomide) et les transfusions de CGR sont les alternatives thérapeutiques.

► REBLOZYL (luspatercept) est un traitement de deuxième intention après échec de la thérapie à base d'érythropoïétine ou en cas d'inéligibilité à celle-ci, chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q.

Chez les autres patients du périmètre de l'indication AMM de syndrome myélodysplasique (correspondant aux patients avec délétion 5q), ces patients n'ayant pas été inclus dans l'étude MEDALIST et par conséquent faute de donnée dans cette sous-population, REBLOZYL (luspatercept) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - avec un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité en termes d'indépendance transfusionnelle ≥ 8 semaines et ≥ 12 semaines mais démontré à court terme (analyse principale à 24 semaines et analyse secondaire hiérarchisée à 48 semaines avec un faible effectif restant de patients dans le groupe placebo (n=12) pour cette dernière analyse) ; des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme subsistent là où une analyse ad'hoc à un suivi médian de 26 mois a rapporté un pourcentage d'arrêt du luspatercept chez 44 % des patients traités pour manque d'efficacité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie dans un contexte où celle-ci est fortement altérée dans cette maladie,
 - avec un éventuel impact attendu sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient de par la réduction du nombre de besoins transfusionnels et du nombre de jours d'hospitalisations associés,

REBLOZYL (luspatercept) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REBLOZYL (luspatercept) est :

- **important dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté**

une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles ;

- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, **avec délétion 5q** et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

La Commission donne un avis :

- **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, **sans délétion 5q** et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles et aux posologies de l'AMM ;
- **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, **avec délétion 5q** et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles et aux posologies de l'AMM

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- **de la démonstration de la supériorité du luspatercept par rapport au placebo** évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle chez des patients atteints de SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire avec des sidéroblastes en couronne, **sans délétion 5q**, dépendants des transfusions en CGR et **majoritairement réfractaires** (93 %) aux agents stimulants l'érythropoïèse sur **les pourcentages de patients ayant une indépendance transfusionnelle en concentrés de globules rouges** :
 - ≥ 8 semaines consécutives lors de la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet modérée : **37,9 % dans le groupe luspatercept versus 13,2 % dans le groupe placebo**, soit une différence absolue de **24,6 %** ((OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,3 ; 11,3] ; p < 0,0001),
 - ≥ 12 semaines consécutives :
 - pendant la durée de traitement de 48 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : **33,3 % versus 11,8 %** soit une différence absolue de **21,4 %** entre les deux groupes (OR = 4,0 ; IC_{95%} [1,8 ; 8,9] ; p = 0,0003,
 - pendant la phase initiale de traitement de 24 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : **28,1 % versus 7,9 %** soit une différence absolue de **20,0 %** entre les deux groupes (OR = 5,1 ; IC_{95%} [2,0 ; 12,8] ; p = 0,0002),
- **de la pertinence clinique d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans cette population en échec/inéligible aux EPO avec anémie chronique et ayant une qualité de vie très altérée, ce qui a été relayée par les associations de patients,**

et malgré :

- l'absence de donnée comparative *versus* placebo robuste sur la durée de réponse (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) et les variations de l'hémoglobinémie,
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, ce qui est regrettable dans cette maladie,
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme là où une analyse ad'hoc à un suivi médian de 26 mois a rapporté un pourcentage d'arrêt du luspatercept chez 44 % des patients traités pour manque d'efficacité,
- le profil de tolérance observé à l'issue d'un recul médian de traitement limité d'environ 12,7 mois,

la Commission considère que REBLOZYL (luspatercept) apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique** pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

010.3 Population cible

La population cible de REBLOZYL (luspatercept) correspond aux patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- selon les données de l'Assurance Maladie relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD, le nombre de personnes affiliées au régime général et prises en charge au titre de l'ALD 2 « syndromes myélodysplasiques » était de 20 310 en 2019 avec une prévalence de 32 pour 100 000³³
- selon le registre des syndromes myélodysplasiques du Groupe Francophone des Myélodysplasies⁹, les SMD avec sidéroblastes en couronne représentent 13 % des SMD soit 2 640 patients
- selon la littérature¹⁰, l'association d'une délétion chromosomique 5q chez les patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronne est rare, portant ainsi le nombre de patients concernés sans délétion 5q à 2 640 patients
- selon la littérature¹¹, les pourcentages de SMD à risque très faible, faible et intermédiaire selon le score IPSS-R sont respectivement de 19 %, 38 % et 20 % soit 77 % au total portant ainsi le nombre de patients concernés à 2 033 patients
- selon la littérature^{6,12}, les taux de réponses érythroïdes à l'érythropoïétine sont de 50 à 60 % chez les patients présentant des SMD de faible risque avec un taux d'EPO endogène < 500 UI/L ; le pourcentage de patients réfractaires d'emblée à l'érythropoïétine peut être ainsi estimé de 40 à 50 % correspondant à 814 à 1017 patients.
- par ailleurs, l'utilisation de l'EPO permettant une amélioration érythroïde pendant une durée limitée de l'ordre de 2 ans¹², la totalité des patients sont réfractaires à l'EPO à terme et dépendants des transfusions.

En conséquence, la population cible prévalente de REBLOZYL (luspatercept) est estimée à environ 2000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Prenant en compte les valeurs extrêmes de la posologie de REBLOZYL (luspatercept) dans l'indication de SMD (min : 0,8 mg/kg et max : 1,75 mg/kg) et un poids moyen de 70 kg, l'intervalle des doses à administrer serait de 56 mg à 122 mg. Les deux seuls dosages disponibles (flacons de 25 mg et 75 mg) conduisent à éliminer une quantité non négligeable du volume dans le cas de l'administration de la dose la plus faible de 56 mg (75 mg-56 mg = 19 mg). La mise à disposition d'un flacon de dosage plus faible est souhaitable et attendue.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 décembre 2020 Date d'examen : 2 juin 2021 Date d'adoption : 16 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Connaître et Combattre les Myélodysplasies)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>REBLOZYL 25 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 4 1) <u>REBLOZYL 75 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 7 2)
Demandeur	CELGENE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 25 juin 2020 (β -thalassémie et SMD) PGR européen avec mesures additionnelles de minimisation des risques et de pharmacovigilance : <ul style="list-style-type: none"> - étude ACE-536-LTFU-001, une étude de phase 3b, ouverte, monobras, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme du luspatercept chez les patients ayant participé aux études promues par Acceleron ou Celgene ; - checklist à destination des professionnels de santé et une carte d'alerte patient à destination des femmes en âge de procréer concernant le risque d'utilisation du luspatercept chez la femme enceinte ou allaitante ; - étude pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de réduction des risques du luspatercept en Europe.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 22 août 2014). Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	B03XA06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Classification cytogénétique de l'IPSS-R

	Proportion de patients (%)	Caryotype	Survie médiane (années)	Délai jusqu'à 25% de LAM (années)
Très favorable	4 %	-Y, del (11q)	5,4	NA
Favorable	72 %	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,7
Intermédiaire	13 %	Del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	2,5
Défavorable	4 %	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q) ; complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très défavorable	7 %	Complexe > 3 anomalies	0,7	0,7

NA : non atteint

Variables pronostiques du score IPSS-R

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 < 5 %	5-10 %	5-10%	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 < 100	< 50				
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

Score global IPSS-R

Le score global IPSS-R (correspondant à la catégorie de risque du SMD) est déterminé en additionnant les valeurs des variables pronostiques de l'IPSS-R selon les facteurs de la maladie (cytogénétique, blastes médullaire, hémoglobine, plaquettes, neutrophiles).

Groupe	Score
Très faible	≤ 1,5
Faible	> 1,5 - 3
Intermédiaire	> 3 - 4,5
Elevé	> 4,5 - 6
Très élevé	> 6