

Thibault Comont¹, Jérôme Fernandes², Nicolas Molinari³, François - Emery Cotté⁴, Caroline Guilmet⁴, Nicolas Pagès⁵, Aurélie Schmidt⁵, Victor Morilhas⁴, Mélanie Chartier⁴, Maud D'Aveni-Piney⁶

1 Univ. de Toulouse, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse; 2 CH côte Basque, 64109 Bayonne ; 3 IDESP, INSERM, PreMEDICAL INRIA, Univ Montpellier, CHU Montpellier, 34000 Montpellier ; 4 BMS France, 92506 Rueil-Malmaison ; 5 Heva, 69006 Lyon ; 6 CHRU de Nancy, 54511 Vandoeuvre les Nancy

Introduction et objectif

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace entraînant des cytopénies périphériques¹. Chez les patients atteints de SMD de bas risque (SMD-LR), la prise en charge thérapeutique vise principalement à corriger les cytopénies et, en particulier, l'anémie chronique, présente dans environ 80 % des cas. Dans cette population, la 1^{ère} ligne de traitement repose sur les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), dont l'objectif est de limiter le recours aux transfusions sanguines et leurs complications cliniques associées². Cependant, l'efficacité des ASE demeure sous-optimale et les patients deviennent réfractaires au cours du temps³.

Le luspatcept est un agent de maturation érythroïde disponible en France depuis 2022, comme option thérapeutique chez les patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de bas risque, avec des sidéoblastes en couronne, sans délétion 5q, et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles⁴. Une extension d'autorisation de mise sur le marché en première ligne a été obtenue en 2024.

L'étude MYOSOTYS vise à décrire la prise en charge des adultes atteints de SMD-LR en France et l'évolution de leur traitement depuis 2020, en se focalisant sur l'utilisation du luspatcept.

Méthode

Schéma d'étude et source de données

Étude non interventionnelle, nationale, rétrospective utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Le SNDS contient les informations pseudo-anonymes sur l'ensemble des soins de ville, ambulatoires et hospitaliers remboursés par l'assurance maladie, et couvre plus de 98 % de la population française⁵.

Population d'étude

Les patients adultes avec un diagnostic de SMD (code CIM-10 D46), de faible risque (identifiés par l'absence d'utilisation des traitements spécifiques au SMD de haut risque) dans la base de données et ayant initié un traitement de 1^{ère} ligne (date index) entre le 01/01/2020 et le 31/12/2024 ont été inclus. Ils ont été suivis jusqu'à leur décès, la fin de la période d'étude (31/12/2024) ou leur perte de vue dans l'étude.

Les comorbidités et les antécédents ont été documentés à partir des remboursements de soins relevés sur une période historique de 5 ans avant l'inclusion.

Deux groupes de patients ont été définis en fonction de leur besoin transfusionnel initial, en ligne avec les critères IWG 2018⁶ relatifs aux transfusions de globules rouges :

- **Groupe 1** : Patients Non Transfusion-Dépendants (NTD) : aucune transfusion dans les 16 semaines précédant la date index.
- **Groupe 2** : Patients Transfusion-Dépendants (TD) : au moins une transfusion dans les 16 semaines précédant la date index (ce groupe comprend les patients à Faible Charge Transfusionnelle [LTB] et à Haute Charge Transfusionnelle [HTB]).

Les patients ayant reçu au moins une délivrance de luspatcept au cours de leur prise en charge (quelle que soit la ligne de traitement) constituent un sous-groupe d'intérêt (**Groupe 3** ; date index : initiation du luspatcept).

Définitions

Au regard des données disponibles dans le SNDS, la réponse au traitement a été définie en fonction des critères transfusionnels de l'IWG 2018 des groupes NTD/LTB/HTB et du nombre de transfusions dans les 16 semaines après l'initiation du traitement de 1^{ère} ligne ou dans les 24 semaines après l'initiation du luspatcept :

- **Réponse mineure** : NTD : < 2 transfusions ; LTB : au moins une période sans transfusion ≥ 8 semaines ; HTB : réduction > 50 % de la charge transfusionnelle.
- **Réponse majeure** (= Indépendance transfusionnelle) : NTD : aucune transfusion ; LTB et HTB : au moins une période sans transfusion ≥ 8 semaines.
- **Échec primaire** (dans les 16 semaines après l'initiation du traitement) : non-atteinte des critères de réponse mineure, ou changement de traitement.
- **Échec secondaire** (sur l'ensemble du suivi, chez les patients sans échec primaire) : introduction d'un nouveau traitement ou réapparition d'un besoin transfusionnel.

Indépendance transfusionnelle : absence de transfusion pendant 8 semaines ou plus, sur une période définie (24 ou 48 semaines).

Analyses

Les séquences de traitement ont été décrites à l'aide de diagrammes de Sankey. L'incidence cumulée de l'arrêt du traitement a été estimée par la méthode de Kalbfleisch-Prentice, qui prend en compte la mortalité comme événement compétitif.

Résultats

Population d'étude

Entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2024, 27 003 patients SMD-LR ont débuté une 1^{ère} ligne de traitement, dont 16 907 (63 %) étaient NTD (**Groupe 1**) et 10 096 (37 %) étaient TD (**Groupe 2**). La médiane de suivi était de 1,72 années. Depuis 2022, 1 675 patients (4%) ont reçu luspatcept (**Groupe 3**) quelle que soit la ligne de traitement.

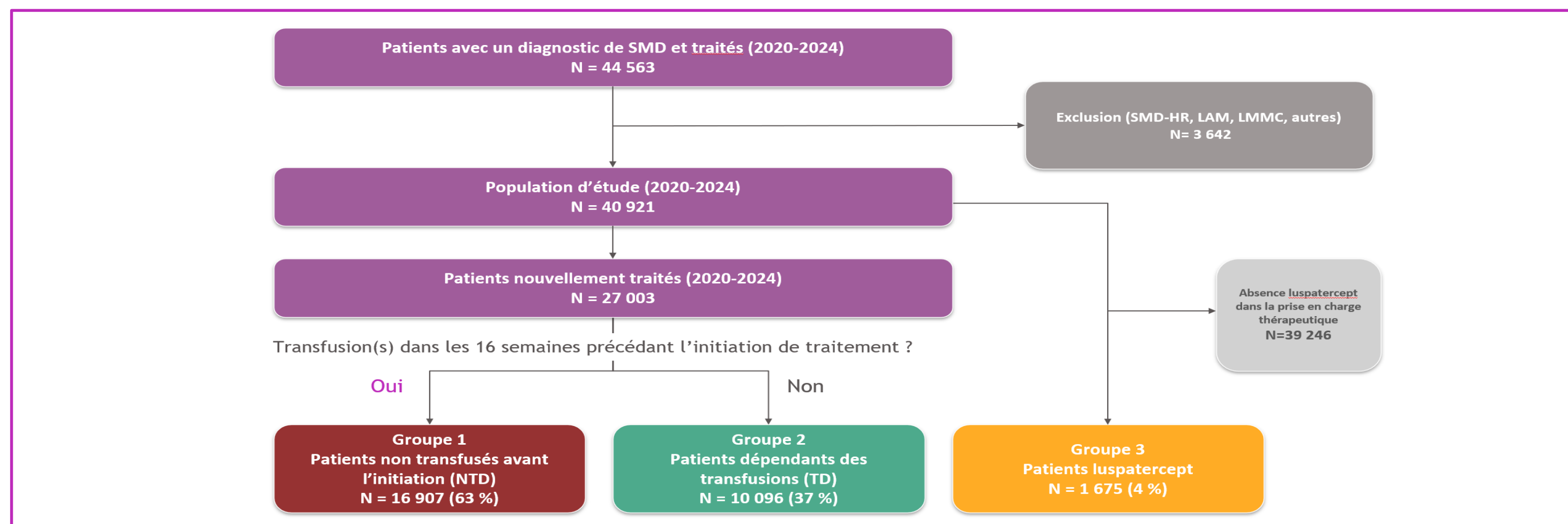


Figure 1. Diagramme de flux et population de l'étude

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

La population nouvellement traitée était majoritairement masculine (55,3 % d'hommes), avec un âge moyen de 80 ans. Les comorbidités étaient fréquentes et plus marquées dans le groupe TD (**Groupe 2**) que dans le groupe NTD (**Groupe 1**), notamment pour les maladies cardiovasculaires (60,9 % vs. 49,8 %), les antécédents de cancer (40,0 % vs. 33,9 %) et un score de Charlson plus élevé (6,34 vs. 5,57).

Le **Groupe 3** comprenait 1 675 patients, avec un âge moyen de 77 ans et une proportion d'hommes de 59,2 %. Les principales comorbidités observées étaient les maladies cardiovasculaires (39,5 %), le diabète (23,0 %), les antécédents de cancer (29,9 %), la maladie rénale chronique (12,0 %), la BPCO (9,4 %) et les maladies auto-immunes (7,2 %), avec un score de Charlson moyen de 4,51 ± 2,22.

Tableau 1. Caractéristiques des patients incidents à la date index

Variable**	Groupe 1 NTD	Groupe 2 TD	Groupe 1+2 Total - Patients nouvellement traités	Groupe 3 Patients luspatcept
N	16 907	10 096	27 003	1 675
Âge à la date index	Médiane (Q1 ; Q3) 81,00 (74,00 ; 87,00) Moyenne (±SD) 79,48 (+/- 10,26) Min ; Max 18,00 ; 105,00	Médiane (Q1 ; Q3) 82,00 (74,00 ; 88,00) Moyenne (±SD) 79,85 (+/- 10,73) Min ; Max 18,00 ; 107,00	Médiane (Q1 ; Q3) 81,00 (74,00 ; 87,00) Moyenne (±SD) 79,62 (+/- 10,44) Min ; Max 18,00 ; 107,00	Médiane (Q1 ; Q3) 78,00 (72,00 ; 84,00) Moyenne (±SD) 77,17 (+/- 9,24) Min ; Max 28,00 ; 101,00
Homme - Nb (%)	9 012 (53,30 %)	5 909 (58,53 %)	14 921 (55,26 %)	992 (59,22 %)
Maladies cardio-vasculaires	8 421 (49,81 %)	6 150 (60,92 %)	14 571 (53,96 %)	662 (39,52 %)
BPCO	1 711 (10,12 %)	1 397 (13,84 %)	3 108 (11,51 %)	158 (9,43 %)
Diabètes	4 291 (25,38 %)	2 797 (27,70 %)	7 088 (26,25 %)	385 (22,99 %)
Historique de cancer	5 731 (33,90 %)	4 039 (40,01 %)	9 770 (36,18 %)	501 (29,91 %)
Maladie-rénale chronique	3 539 (20,93 %)	2 583 (25,58 %)	6 122 (22,67 %)	201 (12,00 %)
Maladies auto-immunes*	1 647 (9,74 %)	1 059 (10,49 %)	2 706 (10,02 %)	120 (7,16 %)
Score de Charlson moyen (±SD)	5,57 (+/- 2,81)	6,34 (+/- 3,07)	5,86 (+/- 2,93)	4,51 (+/- 2,22)

*Sclérose en plaques, Syndrome de Guillain-Barré, Maladie de Crohn [entérite régionale], Rectocolite hémorragique [colite ulcéreuse], Spondylarthrite ankylosante, Polyarthrite rhumatoïde séropositive, Autres polyarthrites rhumatoïdes, Polyarthrites juvéniles, Lupus érythémateux disséminé, Psoriasis, Thyroïdite auto-immune, Diabète de type 1, Maladie cœliaque, Sclérodémie systémique, Maladie de Horton, Syndrome de Sicca, Cirrhose biliaire primitive, Maladie d'Addison
**Description à la date d'initiation de la première ligne de traitement pour les groupes 1 et 2 et à l'initiation de luspatcept pour le groupe 3

Conclusion

Cette étude fournit des données récentes en vie réelle sur les modalités de prise en charge des patients atteints de SMD de bas risque en France, illustrant l'évolution des pratiques thérapeutiques entre 2020 et 2024.

Elle génère également les premières données nationales concernant l'utilisation du luspatcept en 2^{ème} ligne et plus, contribuant à préciser son positionnement dans le parcours de soins de ces patients. L'approbation récente du luspatcept en 1^{ère} ligne offre désormais davantage d'options thérapeutiques à ces patients dans ce contexte, et des données complémentaires seront nécessaires pour mieux définir la nouvelle séquence de traitement.

Références

- Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. Blood Rev. mars 2019 ; 34:1-15.
- Park S, Hamel JF, Toma A, Keladi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of lower-risk myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts (MDS-RS) after failure of erythropoiesis-stimulating agents. Leuk Res. déc 2020 ; 99:106472.
- Park S, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol. 2019;184:134-60
- HAS_Avis de la commission de la transparence 2 Juin 2021
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Bin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf. août 2017 ; 26(8):954-62.
- Platzbecker, U et al. "Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials." Blood vol. 133,10 (2019): 1020-1030. doi:10.1182/blood-2018-06-857102

Résultats

Distribution des traitements selon la ligne entre 2020 et 2024

Parmi les patients nouvellement traités avec au moins 4 mois de suivi (N = 23 501), la 1^{ère} ligne de traitement était quasi exclusivement constituée d'ESA (97 %), le lenalidomide représentant 3 % des prescriptions. La deuxième ligne de traitement (N= 3 435) était composée de luspatcept (27%), azacitidine (26%), G-CSF (23%), lenalidomide (16%) et ESA (8%).

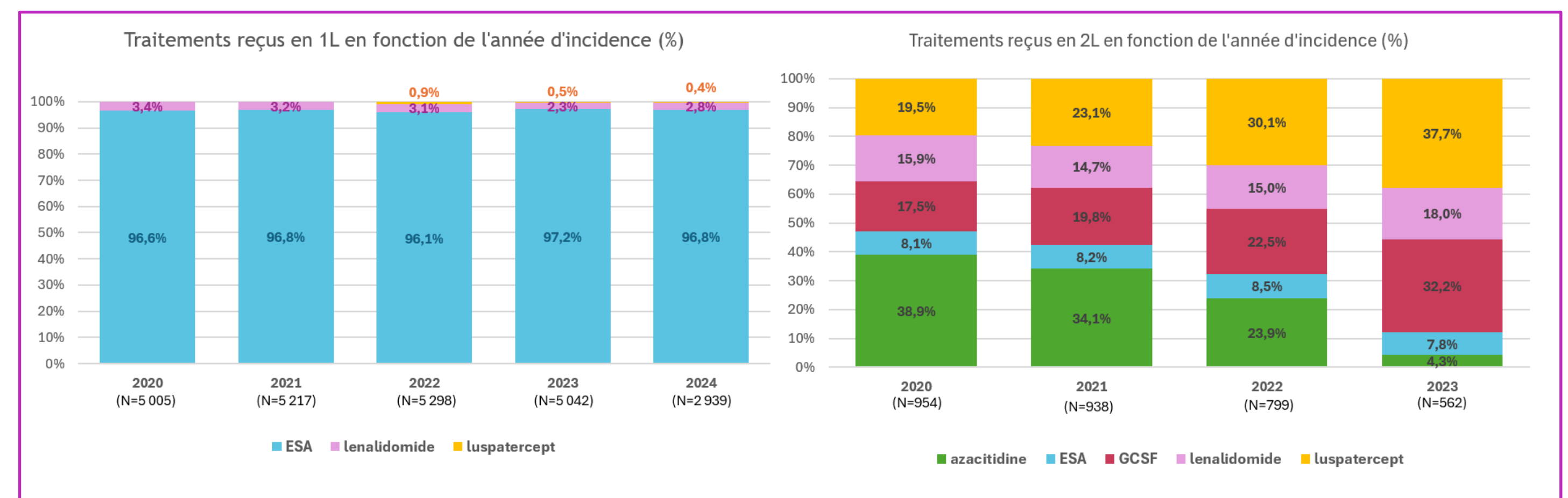


Figure 2. Répartition des traitements de 1^{ère} et 2^{ème} ligne chez les patients incidents entre 2020 et 2024

Entre 2020 et 2024, la répartition des traitements de 1^{ère} ligne est extrêmement stable (ESA entre 96,6% et 97,2%, lenalidomide entre 2,3% et 3,4%, luspatcept entre 0% et 0,9%).

En ce qui concerne les traitements ultérieurs utilisés, on observe une évolution des pratiques en 2^{ème} ligne, avec une augmentation de l'utilisation du luspatcept (19,5 % → 37,7 %) et du G-CSF (17,5 % → 32,2 %). L'utilisation de l'azacitidine a quant à elle fortement diminué (38,9 % → 4,3 %). L'utilisation du lenalidomide est restée relativement stable (15,9 % → 18,0%) sur la période 2020-2023.

Arrêt du traitement de 1^{ère} ligne (Groupe 1+2)

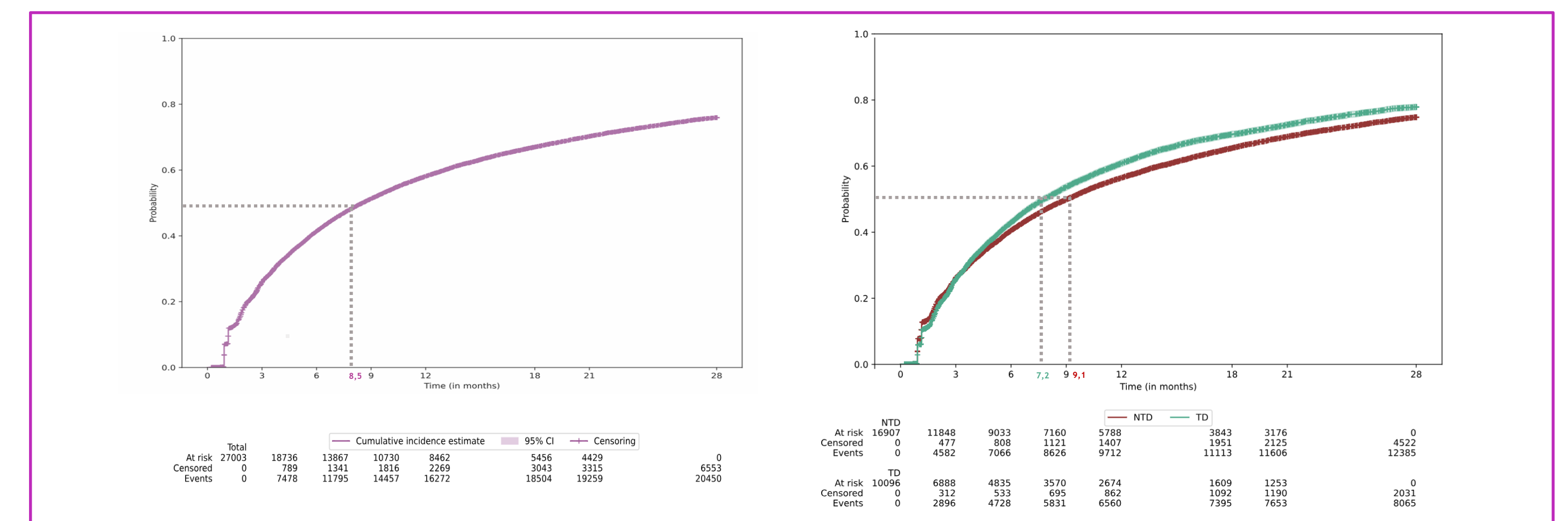


Figure 3 - Arrêt du traitement de 1^{ère} ligne- Incidence cumulative (estimation Kalbfleisch-Prentice)

Parmi les patients nouvellement traités, 26 % des patients ont interrompu leur traitement de 1^{ère} ligne dès le 3^{ème} mois [IC95% : 26-27 %]. Cette proportion atteint 41 % à 6 mois [IC95% : 41-42 %], puis 51 % à 9 mois [IC95% : 51-52 %]. La durée médiane de maintien sous traitement de 1^{ère} ligne est estimée à 8,5 mois [2,9 ; 26,5]. Dans le groupe TD (**Groupe 2**) durée médiane de traitement est significativement plus courte (7,8 mois, [2,9 ; 23,7]) que dans le groupe NTD (**Groupe 1**), 9,1 mois [2,9 ; non atteint]. Cette différence est statistiquement significative, confirmée par le test de Gray (statistique = 32,28 ; p < 0,001).

Réponse au traitement de 1^{ère} ligne selon les groupes ; N= 27 003

Tableau 2. Taux de réponse et d'échec au traitement de 1^{ère} ligne

	Groupe 1 NTD	Groupe 2 TD	Groupe 1+2 Total
Durée de suivi (en année)	1,87 (+/- 1,30)	1,46 (+/- 1,20)	1,72 (+/- 1,28)
Réponse mineure N (%)*	15 112 (89%)	5 091 (50%)	20 203 (75%)
Réponse majeure N (%)*	13 218 (78%)	4,462 (44%)	17 680 (65%)
Échec primaire N (%)*	2 032 (12%)	5 102 (51%)	7 134 (26%)
Échec secondaire N (%)**	2 201 (15%)	1 921 (38%)	4 122 (21%)
Total échec N (%)	4 233 (25%)	7 023 (70%)	11 256 (42%)

* Dans les 16 semaines suivant l'initiation de la première ligne
** Chez les patients sans échec primaire - sur toute la durée du suivi

Un échec primaire au traitement de 1^{ère} ligne était observé chez un quart des patients (26%), plus fréquent dans le groupe TD que NTD (51 % vs 12 %).

Sur l'ensemble du suivi (durée moyenne 1,7 année), l'échec au traitement de 1^{ère} ligne était observé chez 42 % des patients, plus fréquent dans le groupe TD que NTD (70 % vs 25 %).

Séquences de traitement chez les patients ayant reçu luspatcept (Groupe 3) ; N= 1 665

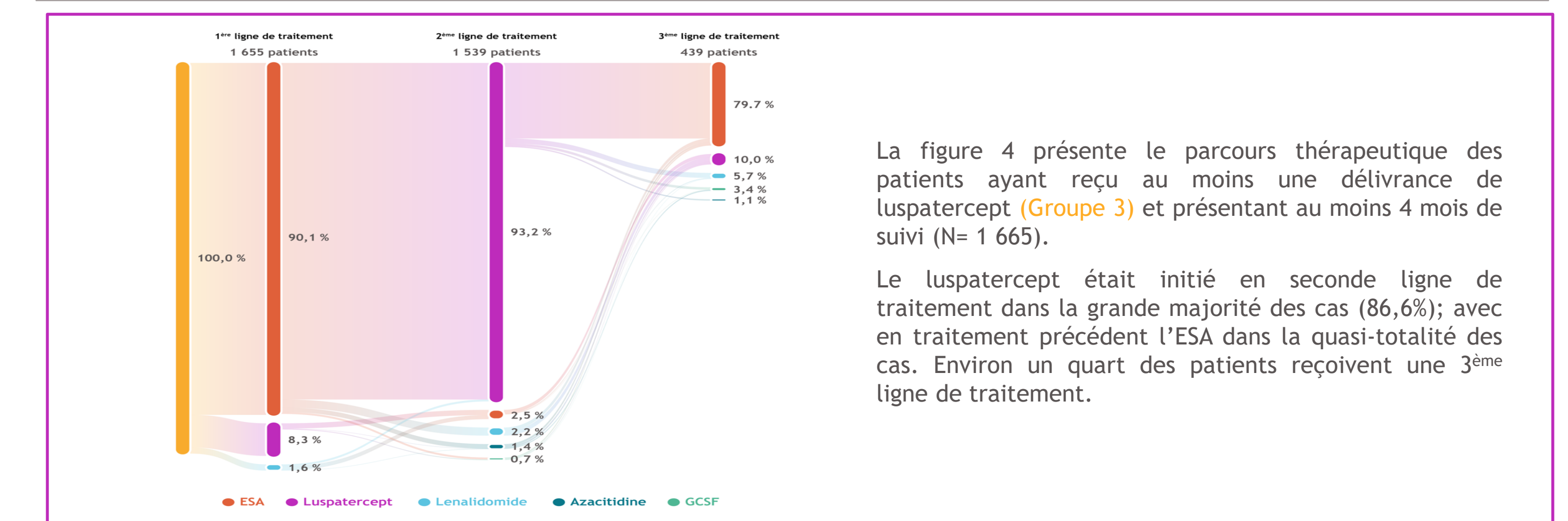


Figure 4 : Séquences de traitements des patients (N= 1 665)

Dans le **Groupe 3**, à 24 semaines, l'indépendance transfusionnelle était observée chez 26 % des patients (N= 433) ; et chez 37 % à 48 semaines (N= 613). Le nombre de patients avec une réponse primaire sur la même période était de 799 (48%).

Chez les patients répondeurs (n=799), le nombre moyen de transfusion était de 2,92 (±5,75) au cours des 24 semaines suivant l'initiation de luspatcept, contre 5,62 (±7,04) pendant les 24 semaines précédant l'initiation de luspatcept.

La figure 4 présente le parcours thérapeutique des patients ayant reçu au moins une délivrance de luspatcept (**Groupe 3**) et présentant au moins 4 mois de suivi (N= 1 665).

Le luspatcept était initié en seconde ligne de traitement dans la grande majorité des cas (86,6%); avec en traitement précédent l'ESA dans la quasi-totalité des cas. Environ un quart des patients reçoivent une 3^{ème} ligne de traitement.