


RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE

HORS GHS

Erythropoïétines

 	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : EPOETINE ALFA NOM COMMERCIAL : EPREX®, LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : JANSSEN CILAG	
	Version : 1 Date : juin 2010 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : Liste I PIH d'une durée d'un an.

I. Situations réglementaires (cf RCP)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situation scientifiquement acceptable Protocole Temporaire de Traitement (PTT)

- Syndrome myélodysplasique (SMD)

III. Situations non acceptables

Sans objet

Commentaires

Les situations ont été qualifiées en prenant en compte l'ensemble des données de la littérature. Cependant aucune étude n'ayant été réalisée avec Abseamed®, Binocrit® et Mircera®, le référentiel de bon usage ne peut les mentionner.

L'utilisation des érythropoïétines pour traiter l'anémie des patients témoins de Jéhova ne relève pas d'un PTT.

Situation temporairement acceptable

EPOETINE ALFA (EPREX®)

Syndrome myélodysplasique

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Critères d'éligibilité

- [Hb] < 10 g/dL ou besoins transfusionnels en globules rouges,
- IPSS* de bas risque 0 ou int-1,
- Pour les cas exceptionnels où un caryotype médullaire ne peut être réalisé (IPSS non évaluable), le pourcentage de blastes médullaires devra être inférieur à 10%.

* Index Pronostique International des SMD

Schéma d'administration

a- Dose

Eprex® : 40 000 à 80 000 U/semaine.

b- Durée du traitement

Les administrations sont à ajuster au taux d'hémoglobine si une bonne réponse est obtenue au bout de 12 semaines et à maintenir tant qu'il existe un bénéfice clinique et hématologique.

c- Cible

La cible d'hémoglobine recommandée est : [Hb] = 10-12 g/dL.

d- Ajustement de la posologie et interruption du traitement

Un hémogramme de contrôle est nécessaire pendant les 12 premières semaines de traitement. Une réévaluation de l'efficacité du traitement se fera entre 4 et 8 semaines afin de réajuster les doses d'Eprex® et de discuter l'association à du G-CSF en cas de non-réponse.

En cas d'absence de réponse ou de perte de réponse (baisse de l'hémoglobine ou besoins transfusionnels) après 12 semaines de traitement, l'Eprex® devra être arrêté (selon IWG 2006).

Contre-indications

- Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par Eprex® ou par toute autre érythropoïétine.
- Hypertension non contrôlée ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Sécurité d'emploi et mises en garde

- **Généralités**

Chez tous les patients traités par époétine alfa, la tension artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire

d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

L'époétine alfa doit également être utilisée avec précaution en présence d'épilepsie ou d'insuffisance hépatique chronique.

Les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou cancéreux jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, et périodiquement par la suite.

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thrombo-emboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont traités à des taux d'hémoglobine supérieurs au taux cible de l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, on peut également observer une augmentation modeste mais dose-dépendante du chiffre des plaquettes, dans les limites de la normale. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. De plus, des cas de thrombocytémie supérieure au taux normal ont été rapportés. Il est conseillé de surveiller le chiffre des plaquettes à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (déficit en fer, hémolyse, pertes sanguines, déficit en vitamine B12 ou en folate) doivent être prises en compte et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite. Afin d'obtenir une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il faut s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes :

- Une supplémentation en fer est recommandée chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant des taux de ferritine sérique inférieur à 100 ng/ml, sur la base de 200-300 mg/jour de fer per os (100-200 mg/jour pour l'enfant).
- Un traitement substitutif en fer de 200 à 300 mg/jour par voie orale est recommandé chez tous les patients cancéreux dont le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.

Chez les patients cancéreux, l'ensemble de ces autres facteurs d'anémie précités doivent être aussi soigneusement examinés avant de décider d'augmenter la posologie d'époétine alfa.

Afin d'améliorer la traçabilité des ASE¹, toutes les mesures nécessaires et possibles pour assurer celle-ci doivent être prises (par exemple l'information exacte concernant le produit utilisé doit être documentée de façon appropriée). De plus, les patients ne peuvent voir leur traitement modifié d'une EPO à une autre que sous une surveillance adaptée.

• **Erythroblastopénies**

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées dans de très rares cas après plusieurs mois ou années de traitement par époétine par voie sous-cutanée. Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dl par mois), avec augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée et les causes habituelles de non réponse (déficit en fer, folates ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines et hémolyse) devront être recherchées.

Si le taux de réticulocytes corrigé pour l'anémie (c'est à dire l'index réticulocytaire) est bas (<20 000 / mm³ ou < 20 000/microlitre ou < 0,5%), les plaquettes et les globules blancs étant normaux, et si aucune autre cause de perte d'efficacité n'a été trouvée, des anticorps anti-érythropoïétine devront être recherchés et une ponction médullaire devra être envisagée pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie.

Si une érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine est suspectée, le traitement par Eprex® doit être immédiatement arrêté. Aucun traitement par une autre érythropoïétine ne devra être débuté en raison du risque de réaction croisée. Un traitement adapté tel que des transfusions sanguines pourra être envisagé si besoin.

• **Insuffisance rénale chronique**

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le taux d'hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dL (0,62 mmol/L) par mois et ne pas dépasser 2 g/dL/mois (1,25 mmol/L) afin de minimiser les risques d'hypertension.

¹ ASE : agent stimulant de l'érythropoïèse

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible telle que recommandée dans l'AMM. Dans les études cliniques, un risque augmenté de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE² étaient administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Les études cliniques contrôlées n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au delà du taux nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par Eprex® par voie sous-cutanée, devront être suivis régulièrement afin de rechercher une perte d'efficacité, définie par l'absence de réponse ou une diminution de réponse au traitement par Eprex® chez des patients antérieurement répondeurs à ce traitement. Cette perte d'efficacité est caractérisée par une diminution constante de l'hémoglobine malgré l'augmentation des doses d'Epex®.

Des thromboses de la fistule artério-veineuse sont survenues chez les patients hémodialysés, particulièrement chez ceux ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (par exemple sténoses, anévrismes, etc.). Une révision précoce de la fistule artério-veineuse et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la correction de l'anémie peut entraîner une augmentation de l'appétit et de l'apport en potassium et en protéine. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster périodiquement les modalités de prescription de la dialyse pour maintenir l'urée, la créatinine et le potassium aux taux désirés. L'ionogramme sanguin doit être suivi chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie (ou d'augmentation de la kaliémie), l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction de l'hyperkaliémie peut être envisagé.

Lors d'un traitement par époétine alfa, l'augmentation de l'hématocrite rend souvent nécessaire d'augmenter les doses d'héparine pendant l'hémodialyse. La coagulation du système de dialyse peut survenir si l'héparinisation n'est pas optimale.

D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

➤ **Risque pro-tumoral**

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production de globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez les patients présentant une anémie associée à un cancer.

Par contre, plusieurs études suggèrent que l'érythropoïétine recombinante à forte dose n'augmente pas le risque de transformation en leucémie aigue myéloïde, et améliore plutôt la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel de l'anémie.

➤ **Patients cancéreux**

Lorsque l'on évalue le caractère approprié d'un traitement par époétine alfa chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie (patient à risque d'être transfusé), il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges suit l'administration de l'ASE avec un délai de 2 à 3 semaines.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) ayant été observée chez les patients cancéreux recevant des ASE, ce risque doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice de ce traitement (avec l'époétine alfa) particulièrement chez les patients cancéreux ayant un risque augmenté d'événements vasculaires thrombotiques, comme l'obésité et les patients ayant des antécédents d'EVT (par exemple thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Dans plusieurs études contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez les patients présentant une anémie associée à un cancer (cancer de la tête et du cou avancé recevant une radiothérapie, cancer du sein métastatique traité par chimiothérapie, maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Cependant, étant donné que la ciclosporine se lie aux hématies, une interaction demeure possible.

Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe pas de données indiquant une interaction entre le G-CSF, le GM-CSF et l'époétine alfa en ce qui concerne la différenciation ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré un effet toxique lors de la reproduction.

En conséquence :

- Chez l'insuffisant rénal chronique, l'époétine alfa ne doit être utilisée en cas de grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus.
- L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée chez les patientes enceintes ou allaitant, participant à un programme de prélèvement autologue différé avant chirurgie.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans

2. ARGUMENTAIRE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies de la moelle osseuse qui affectent une, deux ou les trois lignées de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) avec production de cellules anormales appelées myélodysplasiques.

Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20% des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais).

L'effet des ASE dans les anémies associées à une myélodysplasie se mesure par la réponse érythroïde définie par une augmentation de la concentration d'hémoglobine.

Les méta-analyses (Moyo 2008, Ross 2007 et Hellström-Lindberg 1995) montrent une réponse érythroïde significative et une diminution significative du nombre de transfusion (Hellström-Lindberg 1995).

Des études ouvertes comparatives d'effectif important (environ 400 patients) ont montré une meilleure réponse érythroïde chez les patients ne portant pas la délétion 5q (Kelaidi 2008), une progression similaire vers la Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) mais un taux de survie meilleur à 5 ans chez les patients traités par ASE versus non traités (Park 2008).

Le taux de réponse érythroïde des patients avec un taux d'EPOs < 500 U/L et transfusés, de 2 culots par mois ou moins est d'environ 60% ; si EPOs > 500 U/L et que le rythme transfusionnel est plus élevé, le taux de réponse est de 7% seulement.

Avant d'instaurer un traitement par Eprex®, il est toutefois rappelé que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée. Une liste des essais en cours peut être consultée sur le site du Groupe Francophone des Myélodysplasies (<http://GFMgroup.org>) ou celui de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>). Il est également recommandé d'inclure ces patients dans le registre du GFM.

Cas particuliers

a- Neutropénie

Il n'est pas nécessaire d'associer le G-CSF d'emblée, ce d'autant que la neutropénie est rare d'emblée (< 5% des patients de faible risque) et généralement non symptomatique.

b- Thrombopénie

Il existe des cas exceptionnels, notamment décrits par Eva Hellström-Lindberg, de thrombopénies sous ASE, qui sont généralement accompagnées de splénomégalie suggérant que le mécanisme provient probablement d'un hypersplénisme. L'administration sous-cutanée d'ASE n'est pas contre-indiquée chez les patients très thrombopéniques.

c- Traitement des patients ayant un SMD à haut risque en association avec des traitements cytoréducteurs ou hypométhylants

L'anémie des patients à haut risque est d'origine multiple. La plupart des agents déméthylants sont également inducteurs d'apoptose et donc provoquent une hypoplasie qui rend l'ASE peu efficace. Pour les scores int-2, le taux de réponse est de l'ordre de 17% avec une durée d'action très courte. Il n'y a donc pas d'intérêt de traiter ces patients par ASE.

d- Non- réponse

En cas de non réponse, il n'est pas recommandé de changer de type d'EPO, mais de revoir la dose.

Effet de l'EPREX® dans le syndrome myélodysplasique

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Moyo (2008)	Méta-analyse de 30 études N = 1314 22 études avec EPO alfa : n = 925 8 études avec darbépoétin alfa : n = 389	Epoétine alfa : 30 000-80 000 U/sem Darbepoetin alfa : 100-300 µg/sem		Réponse érythroïde selon IWG 2000	Réponse érythroïde - Epoétine (études IWG 2000) : 57.6% - Etudes non IWGc : 31.6% P < 0.001 % de patients AR et ARSC + élevé dans les études IWG 2000 : p < 0.001 Epoétine alfa versus darbepoétin alfa : NS
Ross (2007)	Revue et méta-analyse des études publiées en anglais entre 1980 et 2005 : . 59 études dont - 5 contrôlées (N = 354) - 51 ouvertes avec époétine (N = 1650) : 32 études avec EPO alfa, 12 études avec époétine bêta et 12 études avec époétine (alfa ou bêta) - 3 ouvertes avec darbepoetin alfa (n = 102)				Réponse érythroïde : - Etudes ouvertes avec darbepoétin alfa : 48 % - Etudes ouvertes avec époétine ? : 32.1% - Etudes contrôlées avec époétine ? : 27.3% Réponse érythroïde majeure : - Darbepoétine : 38.8% - Epoétine : 24.5% - Etudes contrôlées : 11.4%

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Hellström-Lindberg (1995)	Méta-analyse de 17 études N = 205	Epoétine alfa IV : 1440 à 3200 UI/kg Sc : 450 à 1500 UI/kg		Réponse érythroïde	Réponse érythroïde globale : 16% (33/205) - ARSC : 7.5% versus autres patients : 21% S (p = 0.01) - Patients transfusés : 10% versus non-transfusés : 44% S (p < 0.001) - Patients sans ARSC ne nécessitant pas de transfusion : \geq 50% - Patients ARSC et EPOs > 200 UI/l : aucune réponse - Autres groupes de patients : entre 9 à 33 %
Ferrini (1998) Groupe italien des myélodysplasies	Randomisée Double-aveugle versus placebo N=87 (à bas risque) EPO AR : 48% ARSC : 20.5% AREB : 32% Placebo AR : 49% ARSC : 26% AREB : 26%	Epoétine alfa: 150 U/kg/j s.c. pdt 8 sem (n = 44) Placebo (n = 43)	8 sem	Réponse érythroïde Nbre de leucocytes Nbre de plaqs s-EPO	Réponse érythroïde : S (p = 0.007) - EPO : 14/38 (37%) - Placebo : 4/37 (11%) AR : 50% versus 5.9% : S (p = 0.0072) ARSC : 37.5% versus 18% : NS AREB : 17% versus 11% : NS - Patients non prétransfusés : 60% de réponse - Si EPOs > 200 mU/mL : pas de réponse A S4 : nbre de leucocytes et de plaquettes non modifié par le traitement Effets indésirables : NS - EPO : 32% - Placebo : 43%
Thompson (2000)	Randomisée versus placebo N = 66 - AR n=20 - ARSC n=9 - AREB n=35 - RAEBT n=2 EPOs \leq 500 U/L n = 37 EPOs > 500 U/L n = 29	Epoétine alfa : 150 U/kg 3X/sem) + GM-CSF (0.3-5µg/kg/j) ou GM-CSF (même dose) + placebo	12 sem	Taux de neutrophiles Réponse érythroïde : \uparrow [Hb] de 2 g/dL sans transfusion	EPO + GM-CSF : \uparrow neutrophiles Réponse érythroïde : - EPO + G-CSF: 4/45 (9%) - Placebo + G-CSF: 1/21 (5%) NS Besoin transfusionnel : - EPO + G-CSF : 60% - Placebo + G-CSF: 92% - Patients s-EPO bas : 95%, - Patients s-EPO élevé : 89%: NS Nbre d'unités de CGR transfusées : NS
Casadevall (2004)	Ouverte randomisée versus placebo N = 60 (bas grade)	rHuEPO (époétine alfa) 20 000 UI x 3/sem + G-CSF 105 µg x 3/sem (n = 24) Placebo (n = 26) A S12, les répondeurs poursuivent avec rHuEPO seule pdt 40 sem	1 an	Réponse érythroïde majeure si [Hb] \geq 11.5 g/dL Réponse mineure si \uparrow [Hb] \geq 1.5 g/dL QdV selon FACT-An	Réponse érythroïde à S12 : - EPO + G-CSF : 10/24 (41.7%) - Placebo : 0/26 p = 0.01 A S12 - EPO + G-CSF : 8/10 ont continué époétine alfa en monothérapie Rechute = 6/8 QdV : NS
Musto (2006)	Essai croisé comparatif N = 30	Gpe A : EPO (époétine alfa ou bêta) 40 000 UI/sem Grpe B : Thalidomide : 200 mg/j A S12 : Gpe A : Thalidomide en monothérapie chez les patients		Réponse érythroïde selon IWGc	Réponse érythroïde : 23.3% Grpe A : 4/15 Grpe B : 3/15 A S12 : réponses maintenues

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		répondeurs à l'EPO Gpe B : EPO en monothérapie chez les patients répondeurs au thalidomide			
Park (2008)	Ouverte comparative N = 403 IPSS bas ou int-1 [Hb] < 10 g/dL Nécessité de plus de 2 transfusions durant les 2 mois précédent l'inclusion Les taux de réponse érythroïdes selon IGW 2006 comparés à ceux obtenus avec IGW 2000 2^{ème} partie : Rétrospective N = 284 (bas ou int1) comparés à 447 malades de la cohorte internationale IMRAW dont 225 ([Hb] < 10 g/dL) n'ayant reçu qu'un traitement de support sans EPO.	Epoétine alfa ou bêta 60 000 UI/ sem Darbepoétin alfa 300 µg/ sem + ou - GSF	5 ans	Réponse érythroïde Durée médiane de réponse Impact sur la courbe de survie des EPO avec ou sans G-CSF Taux de transformation en LAM	<u>Réponse érythroïde</u> à S12 (selon IWG 2000) : 62 % (50% selon IGW 2006) - 40% réponse majeure - 22% réponse mineure Durée médiane de réponse (IGW 2000) : 20 mois versus 24 mois (selon IWG 2006) Taux de réponse plus élevé selon IGW 2000 : - AR avec taux de blastes < 10 % - IPSS bas à int-1 - patients sans besoin transfusionnel - EPOs < 200 IU/L Durée de réponse significativement plus longue avec les réponses majeures (selon IWG 2000) : - IPSS bas ou int-1 - blastes < 5% - absence de dysplasie familiale multilignée Survie à 5 ans : p < 0.001 - cohorte française : 64 % - groupe IMRAW : 39 % Taux de transformation en LAM : NS - cohorte française : 12,2% - groupe IMRAW : 13,3%
Terpos (2002)	Ouverte N = 281 AR : n = 118 ARSC : n = 77 AREB1 : n = 59 (blastes < 10%) AREB2 n = 27 (blastes entre 11 et 20%)	RhuEPO: époétine alfa 150 U/kg 3x/ sem pdt 26 sem minimum	68 sem en moyenne	Réponse érythroïde à S12 et S26 Durée médiane de réponse Taux de transformation en LAM	<u>A S12</u> <u>Réponse érythroïde : 18.1%</u> <u>RC : 7.8% et RP 10.3%</u> - AR : 28.8% - ARSC : 10.3% - AREB1 : 11.8% - AREB2 : 7.4% <u>A S26</u> <u>Réponse érythroïde : 45.1% (p < 0.01)</u> RC : 27.4% et RP : 17.6% - AR : 48.3% - ARSC : 58.4% - AREB1 : 33.8% - AREB2 : 13% ↑ réponse à S26 pour les patients AR, ARSC et AREB-1 Durée médiane de traitement : 68 sem

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					Taux de transformation en LAM : 21.7% après une médiane de suivi de 38 mois
Spiriti (2005)	Ouverte N = 133 (à bas risque)	Epoétine alfa : 40 000 UI s.c 2x/ sem. pdt 4 sem puis 40 000 UI/sem chez les répondeurs	24 sem	Réponse érythroïde QdV selon le questionnaire FACT-An Nombre de transfusion	-↑ Score du FACT-An à S4 de 7.5 ↑Score du FACT-An à S8 de 8.8 ↑ du score moyen à S 8 : . ↑ du score répondeurs : 10.2 . ↑ du score non-répondeurs : 5.6 Score corrélé avec [Hb] : S (p< 0.01) A S8 - Réponse érythroïde : 68% . 74% chez les patients dépendants des transfusions . 59% chez les patients indépendants aux transfusions Réponse maintenue : à S12 : 86% à S 16 : 71% à S20 : 65% à S24 : 54% Bonne tolérance
Rose (1995)	Ouverte multicentrique N = 100 AR : n=44 ARRS : n=40 AREB : n=8 AREBT : n=2 LMC : n=1	rhEPO : époétine alfa 150 UI/kg 3x/sem avec des escalations de doses de 50 UI/kg jusqu'à 300 UI/kg 3x/sem si hémocrite n'augmente pas		Réponse érythroïde si : . ↑ hémocrite de 6% . ↓ de 50% des transfusions dans les 3 derniers mois de l'étude	Réponse érythroïde : 28/100 EPOs ≤ 100 U/L : 86 % (24/28) AR : 39%, ARSC 17.5%, AREB : 12.5% AR avec EPOs < 100 mU/mL : 54% (15/28) Réponse durable avec doses d'EPO de 150-200 U/kg 3x/sem Bonne tolérance
Wallvik (2002)	Ouverte N = 68 AR : n = 26 ARSC : n = 16 AREB : n = 26	EPO (époétine alfa) : 150-200 UI/kg 3x/sem pdt au moins 6 sem		Réponse érythroïde si ↑ [Hb] > 1,5 g/dL ou pas de transfusion nécessaire	Réponse érythroïde : 22/66 : 33% Durée médiane de réponse : 15 mois La probabilité de réponse pour un patient AR/ARSC avec un EPOs > 50 U/L = 0.79 Temps de survie médian : 26 mois ↑ S (p =0.018) . répondeurs : 49 mois. . non répondeurs : 18 mois
Ferrero (2008)	Ouverte N = 63 . AREB1 . non-AREB avec [Hb] < 9.5 g/dL et 70 % des patients nécessitant des transfusions d'érythrocytes	rHuEPO (époétine alfa et bêta) 30 000 à 80 000 UI/sem pdt au moins 6 mois + acide 13-cis-rétinoïque + Vit D3 déshydroxylée +/- 6 thioguanine		Réponse érythroïde	Réponse érythroïde : 60 % . AREB1 : 50 % . non AREB : 64 % Taux de réponse non affecté par les transfusions : Patients transfusés : 63% Patients non transfusés : 58 % Durée médiane de réponse : 16 mois Survie médiane : S (p = 0.036) - AREB1 : 14 mois - non AREB : 55 mois - répondeurs : 82 mois - non - répondeurs : 44 mois
Musto (2001)	Ouverte N = 60 nécessitant des transfusions et non	rHuEPO (époétine alfa: 300 U/kg 3x/sem en s.c + G-CSF : 300 µg		Réponse érythroïde	A J 15 : 10/23 (GM-CSF ou IL 3) : effets indésirables 50/60 ont poursuivi l'étude :

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	répondeurs à l'EPO en monothérapie	3x/sem s.c. : n = 27 patients ou GM-CSF : idem : n = 23 patients ou IL3 (5 µg/kg 3x/sem s.c. : n = 10			Réponse érythroïde : 3/50 Apparition d'une LAM (2-9 mois post-EPO) : EPO + G-CSF : 1/27 0 EPO + GM-CSF : 2/23 ↑ leucocytes : . 96% des patients G-CSF . 78.9% des patients GM-CSF . 66% des patients IL3 ↓ plaquettes : 20% des patients
Negrin (1996)	Ouverte N = 55	Epoétine alfa + G-CSF	36 mois	Réponse érythroïde Durée moyenne de réponse	Réponse neutrophile : 96% (53/55) Réponse érythroïde : 48% (21/44) Maintien de la réponse pdt 8 sem de traitement supplémentaire : 81% des répondeurs Après arrêt G-CSF : ↓ réponse neutrophile Maintien réponse érythroïde sous EPO seule : 8/21 Nécessité de reprendre G-CSF pour une réponse érythroïde : 7/9 Durée moyenne de réponse : 11 mois Réponse maintenue pdt 15-36 mois : 6/21
Stasi (1997)	Ouverte N = 43	EPO (époétine alfa): 150 UI/kg pdt 6 sem puis 300 UI/kg pour les non-répondeurs pdt 6 sem Répondeurs : rhuEPO pdt 6 mois	12 sem	Réponse érythroïde : . ↑ [Hb] de 2 g/dL . arrêt total des transfusions RP si : . ↑ [Hb] de 1-2 g/dL sans transfusion . ↓ de 50% des transfusions	Réponse érythroïde à S6 : A S6 (dose de 150 UI/kg): 7/42 : 16.7% (RC + RP) 6/42 : non – répondeurs ont répondu à l'↑ de la dose à 300 UI/kg. Réponse érythroïde à S12 : 31.7% (13/41) Patients indépendants des transfusions: 4/41 Bonne tolérance
Bernell (1996)	Ouverte N = 37	EPO (époétine alfa) : 10 000 U s.c. 3x/sem pdt 6 sem Non-répondeurs : EPO (10 000UI de S5 à S14) + G-CSF (200 µg/j de S1 à S6)		Réponse érythroïde : [Hb] > 15 g/dL	Réponse érythroïde : 38%(14/37) Répondeurs versus non-répondeurs : - EPOs, LDHs, blastes de la moelle : plus faibles - [Hb] plus élevé - besoin en transfusion moins important : Non répondeurs : 18/23 sont passés à la phase 2 et 13/18 sont évaluables Répondeurs EPO + G-CSF : 23% (3/13) Réponse totale : 17/37 (46%)
Mantovani (2000)	Ouverte Phase II N = 33 AR : n = 17	rhEPO (époétine alfa)+ rhG-CSF pdt 36 sem	2 ans	Réponse érythroïde	Réponse érythroïde : . à S12 : 61% (17/28) . à S36 : 80%(20/25) Maintien de la réponse à 1 et 2 ans :

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	ARSC : n = 8 AREB : n = 8 (blastés < 20%)				50% des patients Bonne tolérance
Remacha (1999)	Ouverte N = 32 [Hb] < 10 g/dL ou besoin en transfusion ou EPOs < 250 U/L	rhEPO (époétine alfa) : 300 U/kg 3x/sem pdt 8 sem Si pas de réponse ou réponse partielle : rhEPO+ G-CSF : 1 µg/kg 3x/sem pdt 8 sem supplémentaires Si RC ou RP 2 ^{ème} phase : suivi pdt 24 sem en ↓ progressivement le G-CSF	40 sem	Réponse érythroïde	<u>Réponse érythroïde</u> : EPO : 50%(15/32) 12 RC, 4 RP G-CSF : n = 14 7 répondeurs : 3 RC, 4 RP Bonne tolérance
Economopoulos (1999)	Ouverte N = 19 [Hb] < 10.5 g/dL AR : n = 1 ARSC : n = 8 AREB : n = 10	rhEPO (époétine alfa): 60 UI s.c. J3-5 + GM-CSF : 3 µg/kg s.c. J1-2 pdt 6 sem Si ↑ [Hb] < 1.5 g/dL : rhEPO : 120 U/kg	24 mois	Réponse érythroïde : BR : « bonne réponse » : ↑ [Hb] de 2 g/dL ou arrêt total des transfusions RP : « réponse partielle » : ↑ [Hb] sans transfusion de 1-2 g/dL ou ↓ de 50% des transfusions	Réponse érythroïde : 10/19 : 52.6% BR : 36.8% (7/19) RP : 15.8% (3/19): Répondeurs : ARSC : 75%(6/8) AREB : 30%(3/10) AR : 100%(1/1) EPOs < 200 mU/ml A S12 : répondeurs : 8/12 (1 AR, 5 ARSC, 2 AREB) De M3 à M24 : maintien de la réponse : 5 ARSC
Clavio (2004)	Ouverte N = 11 bas risque (< 10% de blastés dans la moelle)	RhuEPO : époétine alfa 40 000UI/sem pdt 12 sem puis les répondeurs poursuivent avec 40 000UI/sem pdt 12 sem		QdV selon FACT-An Evaluation neurophysiologique	<u>Réponse érythroïde</u> à S 12 : 6/11 (55%) maintenue pdt 24 sem Amélioration neurophysiologique à S24 : 8/11 QdV : amélioration mais pas de corrélation stricte entre QdV et amélioration des paramètres neurophysiologiques
Patton (2006)	Rétrospective N = 244	Patients traités antérieurement par époétine alfa (n=142) : - switch vers darbepoétin alfa 200 µg/2 sem (n = 80) - maintien époétine alfa (n = 62) Patients naïfs (n=102) : - darbepoétin alfa (n = 56) - époétine alfa (n = 46)		Réponse érythroïde selon IWG 2000	<u>Réponse érythroïde majeure</u> - patients antérieurement traités par EPO : . Darbepoétin alfa : 26% . Epoétine 17% NS - patients naïfs de traitement : . Darbepoétin alfa : 46% . Epoétine : 35% NS Taux de réponse totale : . Darbepoétin alfa : 76% . Epoétine : 42%
Kelaidi (2008)	Rétrospective comparative N = 48 Patients avec délétion 5q versus n = 297	EPO (époétine alfa ou bêta) ou darbepoétin alfa + G-CSF Patients traités par thalidomide : n = 120		Réponse érythroïde selon IWG 2000 et 2006 Durée moyenne de réponse	- <u>Patients traités par EPO + G-CSF</u> : Réponse érythroïde . selon IWG 2000 : S (p = 0.03) . patients SMD avec délétion 5q : 46% réponse majeure : 31% réponse mineure : 15% . patients SMD sans délétion 5q : 64% . selon IWG 2006 : NS (p = 0.1)

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	patients MDS sans délétion 5q et versus patients avec délétion 5q traités par thalidomide n = 24 IPPS bas risque ou int-1 : 73% de patients MDS avec délétion 5q versus 88% patients MDS sans délétion 5q				<ul style="list-style-type: none"> . patients SMD avec délétion 5q : 39% . patients SMD sans délétion 5q : 52% Durée moyenne de réponse (avec délétion 5q vs sans délétion 5q): <ul style="list-style-type: none"> . selon IWG 2000 : 14 vs 25 mois p = 0.019 . selon IWG 2006 : 13 vs 27 mois p = 0.003 - <u>Patients traités par thalidomide</u> : Réponse érythroïde selon IGW 2000 : <ul style="list-style-type: none"> . patients avec délétion 5q : n = 24/120 (37%) Réponse majeure : 20% Réponse mineure : 17% Durée moyenne de réponse : 9.5 mois 96/297 patients sans délétion 5q ont été traités par thalidomide : <ul style="list-style-type: none"> . patients sans délétion 5q: 32% (IgW 2000), 24% (IGW 2006) Réponse majeure : 18% Réponse mineure : 14% Versus patients avec délétion 5q : NS Durée moyenne de réponse des patients avec délétion 5q : 9 mois versus patients sans délétion 5q : NS
Kasper (2002)	Revue de 6 articles N = 361 EPO (époétine alfa ou bêta) + G-CSF ou GM-CSF	<u>Réponse érythroïde</u> : . 41 % (n = 207 patients traités par EPO + G-CSF) et 26 % (n= 154 patients traités par EPO + GM-CSF) EPO + G-CSF : AR : 45% ; ARSC : 47% ; AREB : 38% ; AREBT : 17% EPO + GM-CSF AR : 30% ; ARSC : 29% ; AREB : 16% ; AREBT : 0%			
Stein (2005)	Revue	<u>Réponse érythroïde</u> - Epoétine (alfa ou bêta) en monothérapie (40 000UI/sem) : 16% - EPO + G-CSF : 36% - Patients nécessitant ≥ 2 U de CGR/mois : probabilité plus faible de répondre - Concentration de s-EPO : faible influence sur le taux de réponse			

AR : anémie réfractaire

AREBT : anémie réfractaire avec un excès de blastes en transformation

AREB1 : anémie réfractaire avec un excès de blastes type I

AREB2 : anémie réfractaire avec un excès de blastes type 2

ARSC : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

IPSS : International Prognostic

Scoring System

FACT-An : functional assessment of cancer therapy-anemia

ISMD : syndrome myélodysplasique

EPOs : érythropoïétine sérique

GM-GSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor

MRAW : International MDS Risk

Analysis Workshop

QdV : qualité de vie

IWGc : international working group criteria

LMC : leucémie myéloïde chronique

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1995.

1. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008 Jul;87(7):527-36. Epub 2008 Mar 20.

2. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2007 Oct;12(10):1264-73

3. Hellström-Lindberg E. Br J Haematol. 1995 Jan;89(1):67-71. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol.* 1995 Sep;91(1):256-8.

4. Ferrini et al. Italian Cooperative Study Group for rHuEPO in Myelodysplastic syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(4):1070-4 Comment in: *Br J Haematol.* 1999 Aug;106(2):573-4.
5. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Rose EH, Dugan MH. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood.* 2000 Feb 15;95(4):1175-9.
6. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré MC, Damaj G, Giraudier S, Guerci A, Laurent G, Dombret H, Chomienne C, Ribrag V, Stamatoullas A, Marie JP, Vekhoff A, Maloïsel F, Navarro R, Dreyfus F, Fenaux P. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood.* 2004 Jul 15;104(2):321-7.
7. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2006 Apr;30(4):385-8.
8. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):574-82. Epub 2007 Oct 16.
9. Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, Chatzivassili A, Michalis E, Giannakoulas N, Manioudaki E, Lazaridou A, Bakaloudi V, Protopappa M, Liapi D, Grouzi E, Parharidou A, Symeonidis A, Kokkini G, Laoutaris NP, Vaipoulos G, Anagnostopoulos NI, Christakis JI, Meletis J, Bourantas KL, Zoumbos NC, Yataganas X, Viniou NA; For The Greek MDS Study Group. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol.* 2002 Jul;118(1):174-80.
10. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, Cortelezzi A, Francesconi M, Ferrari D, Volpe E, Clavio M, Grossi A, Reyes MT, Musto P, Mitra ME, Azzarà A, Pagnini D, D'Arena G, Spadano A, Balleari E, Pecorari P, Capochiani E, De Biasi E, Perego D, Monarca B, Pisani F, Scaramella G, Petti MC. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2005 Mar;84(3):167-76.
11. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia (MDS). *Br J Haematol.* 1995 Apr;89(4):831-7
12. Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2002 Mar;68(3):180-5
13. Ferrero D, Darbesio A, Giai V, Genuardi M, Dellacasa CM, Sorasio R, Bertini M, Boccadoro M. Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2008 Nov 19
14. Musto P, Sanpaolo G, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Falcone A, Bodenizza C, Perla G, Carotenuto M. Adding growth factors or interleukin-3 to erythropoietin has limited effects on anemia of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes unresponsive to erythropoietin alone. *Haematologica.* 2001 Jan;86(1):44-51
15. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, Greenberg PL. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood.* 1996 May 15;87(10):4076-81. Comment in: *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1985.
16. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol.* 2005 Dec;16(12):1921-7.
17. Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Conforti M, Di Giulio C, Crescenzi A, Terzoli E, Vecchione A, Pagano A. Clin Response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Res.* 1997 May;3(5):733-9
18. Bernell P, Stenke L, Wallvik J, Hippe E, Hast R. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 1996 Aug;20(8):693-9
19. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, Tesch H. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol.* 2000 May;109(2):367-75
20. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julià A, Fernández Fuertes I, González FA, Font L, Juncà J, del Arco A, Malcorra JJ, Equiza EP, de Mendiguren BP, Romero M. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. *Haematologica.* 1999 Dec;84(12):1058-64 Comment in: *Haematologica.* 1999 Dec;84(12):1057.
21. Economopoulos T, Mellou S, Papageorgiou E, Pappa V, Kokkinou V, Stathopoulou E, Pappa M, Raptis S. Treatment of anemia in low risk myelodysplastic syndromes with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin. *Leukemia.* 1999 Jul;13(7):1009-12
22. Clavio M, Nobili F, Balleari E, Girtler N, Ballerini F, Vitali P, Rosati P, Venturino C, Varaldo R, Gobbi M, Ghio R, Rodriguez G. Quality of life and brain function following high-dose recombinant human erythropoietin in low-risk myelodysplastic syndromes: a preliminary report. *Eur J Haematol.* 2004 Feb;72(2):113-20.

23. Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncol*. 2005 Nov-Dec;3(6):419-26. Erratum in: *J Support Oncol*. 2006 Mar;4(3):107.
24. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasseem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res*. 2008 Jul;32(7):1049-53.
25. Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Sep;128(9):497-502.
26. Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma*. 2003 Aug;4 Suppl 1:S36-40 Comment in: *Clin Lymphoma*. 2005 Jun;6(1):52-5.
27. Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008 Mar;22(2):75-91.
28. Mundle SD. Advances in erythropoietic growth factor therapy for myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Nov;6(11):1099-104
29. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):433-8
30. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galièni P, Vessihelli F, Falbo R, Dispensa E. Use of a functional classification of anemia in myelodysplastic syndromes to identify subgroups of patients responsive to recombinant human-erythropoietin therapy. *Eur J Haematol*. 1996 Jan-Feb;56(1-2):106-8 : no abstract.

Groupe de travail

Pr François DREYFUS, hématologue, Paris (GFM)
Dr Marianne DE MONTALEMBERT, pédiatre, Paris
Pr Pierre FENAUUX, hématologue, Paris (GFM)
Pr Frédéric GALACTEROS, hématologue, Paris
GFM : Groupe Français des Myélodysplasies

Dr Damaj GANDHI, hématologue, Amiens
Pr Christian RICHE, pharmacovigilant, Brest
Dr Laurent SUTTON, hématologue, Paris
Pr Norbert VEY, hématologue, Marseille (GFM)

Groupe de lecture

Dr Odile BEYNE-RAUZY, interniste, Toulouse
Dr Agnès GUERCI-BRESLER, hématologue, Nancy
Dr Stéphane CHEZE, hématologue, Caen
Dr Thomas PREBET, hématologue, Marseille
Pr Christian ROSE, hématologue, Lille
Pr Mathilde HUNAULT-BERGER, hématologue, Angers

Dr Borhane SLAMA, généraliste, Avignon
Dr Emmanuel GYAN, hématologue, Tours
Dr Benoît DE RENZIS, hématologue, Clermont-Ferrand
Dr Asparia STAMATOULLAS-BASTARD, hématologue, Rouen
Dr Claude GARDIN, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 25 juin 2009 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT

Résumés-abstracts

Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008Jul;87(7):527-36. Epub 2008 Mar 20.

The present meta-analysis was undertaken to (1) assess erythroid response rates in myelodysplastic syndromes (MDS) patients treated with epoetin alfa as a monotherapy, (2) gain further insights into predictors of response rates, and (3) compare the erythroid response rates observed with epoetin alfa and darbepoetin alfa. A systematic review of studies from 1990 to 2006 in MDS patients treated with epoetin alfa or darbepoetin alfa was performed and yielded 30 studies evaluating a total of 1,314 patients (epoetin alfa: 22 studies, 925 patients; darbepoetin alfa: eight studies, 389 patients). Pooled estimates of erythroid response rates, stratified by the International Working Group criteria (IWGc) and treatment group, were calculated using random-effects meta-analysis methods. Univariate meta-regression analyses were further conducted to identify study characteristics associated with erythroid response rate. The pooled estimate of erythroid response rate was significantly higher for epoetin alfa IWGc studies (57.6%) as compared to non-IWGc studies (31.6%; $p < 0.001$). Study factors predictive of higher response rate in the epoetin alfa IWGc studies included higher proportion of patients with RA/RARS ($p < 0.001$), lower mean baseline serum erythropoietin level ($p = 0.007$), and fixed dosing regimen ($p < 0.001$). There was no significant difference in the pooled erythroid response rates between the two agents (epoetin alfa: 57.6% vs. darbepoetin alfa: 59.4%; $p = 0.828$). The current study reported significantly higher erythroid response rates predominantly in the more recent studies that primarily utilized IWGc to define response. With the use of standardized patient selection and response evaluation methods, epoetin alfa and darbepoetin alfa yielded comparable erythroid response rates in MDS patients.

Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2007 Oct;12(10):1264-73

OBJECTIVE: The objective was to assess the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins (ESPs) in anemia of myelodysplastic syndrome (MDS). **METHOD:** A systematic review and meta-analysis was conducted covering English-language studies published from 1980 to December 2005. **RESULTS:** Fifty-nine studies qualified: five controlled trials ($n = 354$), all epoetin versus control (EvC); 51 epoetin single-arm studies ($n = 1,650$); and three darbepoetin single-arm studies ($n = 102$). In the EvC studies, epoetin patients demonstrated a significant advantage over controls in terms of hemoglobin (Hb) response (odds ratio, 5.2; 95% confidence interval, 2.5-10.8). Hb response was 48.1% in single-arm darbepoetin studies, 32.1% in epoetin single-arm studies, and 27.3% in EvC studies. Major Hb response averaged 38.8% in darbepoetin studies, 24.5% in epoetin single-arm studies, and 11.4% in EvC studies. Stratified analyses suggest that lower baseline erythropoietin levels, longer treatment durations, and concurrent iron may be associated with greater Hb response to ESPs. None of the analyzable predictors of Hb response (gender, baseline Hb, ESP type, and ESP duration) were significant in meta-regression analyses. In the few studies with quality-of-life measures, ESP groups attained a pre-post change (Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue) that exceeded minimum clinically important differences. Selected adverse event rates did not differ between the epoetin and darbepoetin groups. **CONCLUSION:** Published studies suggest that ESPs are efficacious in anemia of MDS. Hb response appears higher in darbepoetin patients than in epoetin patients, and safety appears comparable, but darbepoetin data are sparse, and there are as yet no direct comparison studies.

Hellström-Lindberg E. *Br J Haematol.* 1995 Jan;89(1):67-71. Comment in: *Br J Haematol.* 1995 Sep;91(1):254. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol.* 1995 Sep;91(1):256-8.

Erythropoietin (epo) can be used to improve the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes (MDS), but the efficacy is relatively low and the treatment is expensive. So far, no individual clinical trial has been sufficiently extensive to provide a basis for a decision model for the use of epo in MDS. This meta-analysis included 17 original articles with a total of 205 patients with MDS who had been treated with epo. 33 patients (16%) showed a significant response to treatment. Patients with refractory anaemia with ring sideroblasts (RAS) showed a lower response rate than all other patients (7.5% v 21%, $P = 0.010$). The difference in response rate between patients with and without transfusion need was also highly significant (10% v 44%, $P < 0.001$). The serum level of epo was significantly lower in the responding patients, but this parameter on its own could not be used to identify patients with a favourable response. FAB group (RAS versus others), transfusion need and s-epo ($>/< 200$ U/l) were combined in a model to provide information about the probability of response in different groups of patients. Patients with no transfusion requirement and MDS other than RAS showed a response rate of $>$ or $= 50\%$, irrespective of their serum level of epo. In patients with RAS and s-epo > 200 U/l, no response was observed. In the remaining groups the response rates varied between 9% and 33%. This meta-analysis shows that the efficacy of epo in MDS in general was low, but that groups of patients with an acceptable response rate could be identified.

Ferrini et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(4):1070-4 Comment in: *Br J Haematol.* 1999 Aug;106(2):573-4.

To evaluate the effect of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) on the haemoglobin level and transfusion requirement in low-risk myelodysplastic syndromes (MDS), 87 patients were enrolled in a randomized double-blind placebo-controlled study, 44 patients were assigned to epoetin alpha (150 U/kg/d s.c. for 8 weeks) and 43 to placebo arms. MDS types were homogenous in both groups: refractory anaemia (RA) 47.7-48.8%, refractory anaemia with ringed sideroblasts (RAS) 20.5-25.6%, refractory anaemia with excess of blasts (RAEB) (blasts < 10%) 31.8-25.6%, 14/38 evaluable patients responded to epoetin alpha versus 4/37 to placebo (P=0.007). 50% of RA responded to epoetin alpha versus 5.9% to placebo (P=0.0072), RAS 37.5% v 18.2% (P=0.6) and RAEB 16.7% v 11.1% (P=1.00). 60% of non-pretransfused patients responded to epoetin alpha (Hb 8.35< or = 0.73 to 10.07+/-1.87 g/dl), whereas a slight decrease was observed in the placebo group (8.4+/-0.66 to 8.19+/-0.92 g/dl) (P=0.0004). Percentage of transfused patients was similar in both arms. Basal erythropoietin (Epo) serum levels > 200 mU/l predicted for a non-response. At week 4 sTfR levels were increased > 50% in responders (P=0.013), whereas an increase < 18% predicted for non-response (P=0.006). Leucocyte and platelet counts were not influenced by epoetin alpha treatment. Adverse events occurred in 31.8% of the rHuEpo-treated versus 42.99% of the placebo-treated patients (P=0.2), and seven patients did not complete the course. In conclusion, rHuEpo was effective in the treatment of low-risk MDS. RA subtype, no transfusions prior to rHuEpo therapy, and low basal Epo levels were associated with higher probability of response. Soluble transferrin receptor level at the fourth week was an early predictor of response.

Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, Rose EH, Dugan MH. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood.* 2000 Feb 15;95(4):1175-9.

This randomized, placebo-controlled trial was designed to assess the efficacy and safety of therapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and erythropoietin (epoetin alfa) in anemic, neutropenic patients with myelodysplastic syndrome. Sixty-six patients were enrolled according to the following French-American-British classification: refractory anemia (20), refractory anemia with excess blasts (35), refractory anemia with ringed sideroblasts (9), and refractory anemia with excess blasts in transformation (2). Patients were stratified by their serum erythropoietin levels (less than or equal to 500 mU/mL, n = 37; greater than 500 mU/mL, n = 29) and randomized, in a 2:1 ratio, to either GM-CSF (0.3-5.0 microg/kg.d) + epoetin alfa (150 IU/kg 3 times/wk) or GM-CSF (0.3-5.0 microg/kg.d) + placebo (3 times/wk). The mean neutrophil count rose from 948 to 3831 during treatment with GM-CSF +/- epoetin alfa. Hemoglobin response (increase greater than or equal to 2 g/dL, unrelated to transfusion) occurred in 4 of 45 (9%) patients in the GM-CSF + epoetin alfa group compared with 1 of 21 (5%) patients with GM-CSF + placebo group (P = NS). Percentages of patients in the epoetin alfa and the placebo groups requiring transfusions of red blood cells were 60% and 92%, respectively, for the low-endogenous erythropoietin patients and 95% and 89% for the high-endogenous erythropoietin patients (P = NS). Similarly, the average numbers of units of red blood cells transfused during the 12-week study in the epoetin alfa and the placebo groups were 5.9 and 9.5, respectively, in the low-endogenous erythropoietin patients and 9.7 and 8.6 in the high-endogenous erythropoietin patients (P = NS). GM-CSF +/- epoetin alfa had no effect on mean platelet count. Treatment was well tolerated in most patients, though 10 withdrew from the study for reasons related predominantly to GM-CSF toxicity. (*Blood.* 2000;95:1175-1179).

Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide.

Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasseem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *Leuk Res.* 2008 Jul;32(7):1049-53. Epub 2008 Jan 11.

Anemia in MDS with 5q deletion was generally considered, until the advent of lenalidomide, unresponsive to available treatments. We analyzed erythroid response to erythropoietin (EPO) or darbepoetin (DAR) and thalidomide in MDS with 5q deletion treated by French centers (GFM) and in whom karyotype was successfully performed. Of 345 patients treated with EPO or DAR+/-G-CSF, 48 had 5q deletion. The response rate was 46% (31% major, 15% minor) according to International Working Group (IWG) 2000 criteria versus 64% in patients without 5q deletion (p=0.03). According to IWG 2006 criteria, the response rate in patients with 5q deletion was 39% versus 52% in patients without 5q deletion (p=0.10). Mean duration of response was 14 months versus 25 months (IWG 2000) and 13 months versus 27 months (IWG 2006) in 5q deletion and non-5q deletion patients (p=0.019 and 0.003, respectively). Of 120 MDS treated with thalidomide, all of whom had successful cytogenetic analysis, 37% of the 24 patients with 5q deletion responded (IWG 2000 criteria, 20% major, 17% minor) with a

mean duration of 9.5 months, versus 32% (18% major, 14% minor) in MDS without 5q deletion and a mean response duration of 9 months (p=NS). Our results confirm that response rates to EPO or DAR and thalidomide are clearly inferior to those obtained with lenalidomide.

Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré MC, Damaj G, Giraudier S, Guerci A, Laurent G, Dombret H, Chomienne C, Ribrag V, Stamatoullas A, Marie JP, Vekhoff A, Maloisel F, Navarro R, Dreyfus F, Fenaux P. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):321-7. Epub 2004 Mar 30. Comment in: *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):2201; author reply 2201-2.

In myelodysplastic syndromes (MDS), anemia responds to recombinant human erythropoietin (rHuEPO) alone and in combination with recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor (rHuG-CSF) in 10% to 20% and in 35% to 40% of patients, respectively. We randomly divided 60 patients with low-grade anemic MDS and serum EPO levels lower than 500 IU/L (500 mU/mL) into 2 groups: rHuEPO + rHuG-CSF (arm A) and supportive care (arm B). After 12 weeks, those who had erythroid responses were given rHuEPO alone for 40 additional weeks. They were also given rHuG-CSF if they had relapses. A response was considered major if the hemoglobin (Hb) level was 115 g/L (11.5 g/dL) or higher and minor Hb increase was 15 g/L (1.5 g/dL) or more or if it remained stable without transfusion. Ten of 24 patients responded in arm A, and 0 of 26 responded in arm B (P = .01). Eight patients in arm A continued rHuEPO therapy alone, and 6 had relapses. Responses were always restored when rHuG-CSF was reintroduced. Mean direct costs per patient were 26,723 euros (arm A) and 8,746 euros (arm B). Quality of life was assessed with a Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) scale. Similar percentages of patients from both arms showed significant clinical improvement. rHuEPO plus rHuG-CSF led to responses in 41.7% of MDS patients. This treatment was expensive. No effect on quality of life was demonstrated.

Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2006 Apr;30(4):385-8.

We investigated the therapeutic activity of recombinant erythropoietin (r-EPO) in association with thalidomide in 30 patients with myelodysplastic syndromes (MDS), previously treated with r-EPO (n.15, group A) or thalidomide (n.15, group B) as single agents, respectively, without any significant benefit on their anemia. Four patients of group A and three of group B (23.3%) achieved an erythroid response, according to International Working Group (IWG) criteria. After 12 weeks, responders of group A continued with thalidomide alone, those of group B with r-EPO alone. All responses were maintained, thus suggesting they were likely due to the second drug adjuncted (thalidomide for group A and r-EPO for group B), rather than to a combined effect. Our results do not support the hypothesis of a synergistic activity for the association of r-EPO and thalidomide on anemia of MDS. It seems, instead, that two populations of patients can be identified, according to their sensitivity to r-EPO or, alternatively, to thalidomide.

Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):574-82. Epub 2007 Oct 16.

We analyzed prognostic factors of response, response duration, and possible impact on survival of epoetin alpha, epoetin beta, or darbepoetin alpha (DAR) with or without granulocyte colony-stimulating factor in 403 myelodysplastic syndrome (MDS) patients. Sixty-two percent (40% major and 22% minor) and 50% erythroid responses were seen, and median response duration was 20 and 24 months according to IWG 2000 and 2006 criteria, respectively. Significantly higher response rates were observed with less than 10% blasts, low and int-1 International Prognostic Scoring System (IPSS), red blood cell transfusion independence, serum EPO level less than 200 IU/L, and, with IWG 2006 criteria only, shorter interval between diagnosis and treatment. Significantly longer response duration was associated with major response (IWG 2000 criteria), IPSS low to INT-1, blasts less than 5%, and absence of multilineage dysplasia. Minor responses according to IWG 2000 were reclassified as "nonresponders" or "responders" according to IWG 2006 criteria. However, among those IWG 2000 minor responders, response duration did not differ between IWG 2006 responders and nonresponders. Multivariate adjusted comparisons of survival between our cohort and the untreated MDS cohort used to design IPSS showed similar rate of progression to acute myeloid leukemia in both cohorts, but significantly better overall survival in our cohort, suggesting that epoetin or DAR treatment may have a favorable survival impact in MDS.

Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, Chatzivassili A, Michalis E, Giannakoulas N, Manioudaki E, Lazaridou A, Bakaloudi V, Protopoulos M, Liapi D, Grouzi E, Parharidou A, Symeonidis A, Kokkini G, Laoutaris NP, Vaipoulos G, Anagnostopoulos NI, Christakis JI, Meletis J, Bourantas KL, Zoumbos NC, Yataganas X, Viniou NA; For The

Greek MDS Study Group. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol.* 2002 Jul;118(1):174-80.

Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) improves anaemia in approximately 20% of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). We investigated the potential advantage of a prolonged administration of rHuEpo to achieve higher erythroid response rates (RR) in 281 MDS patients: 118 with refractory anaemia (RA), 77 with refractory anaemia and ringed sideroblasts (RARS), 59 with refractory anaemia with excess of blasts and blast count < 10% (RAEB-I), and 27 with RAEB and blast count between 11-20% (RAEB-II). rHuEpo was given subcutaneously at a dose of 150 U/kg thrice weekly, for a minimum of 26 weeks. Response to treatment was evaluated after 12 and 26 weeks of therapy. The overall RR was 45.1%; the RR for RA, RARS, RAEB-I and RAEB-II were 48.3%, 58.4%, 33.8% and 13% respectively. A significant increase in RR was observed at week 26 in RA, RARS and RAEB-I patients, as the response probability increased with treatment duration. The RR was higher in the good cytogenetic prognostic group and serum Epo level of > 150 U/l at baseline predicted for non-response. The median duration of response was 68 weeks and the overall risk of leukaemic transformation was 21.7%. These results suggest that prolonged administration of rHuEpo produces high and long-lasting erythroid RR in MDS patients with low blast counts, particularly in those with pretreatment serum Epo levels of < 150 U/l and good cytogenetic prognosis.

Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, Cortelezzi A, Francesconi M, Ferrari D, Volpe E, Clavio M, Grossi A, Reyes MT, Musto P, Mitra ME, Azzarà A, Pagnini D, D'Arena G, Spadano A, Balleari E, Pecorari P, Capochiani E, De Biasi E, Perego D, Monarca B, Pisani F, Scaramella G, Petti MC. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2005 Mar;84(3):167-76. Epub 2004 Nov 30

This study evaluated the impact of a new epoetin alfa dosing regimen on quality of life (QOL), transfusion requirements, and hemoglobin (Hb) levels in 133 patients with low-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and Hb < or = 10 g/dl. Epoetin alfa 40,000 IU was given subcutaneously twice weekly; after 4 weeks, the dose could be reduced to 40,000 IU weekly in patients achieving erythroid response. QOL was assessed using the functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) questionnaire. FACT-An scores increased on average by 7.5 after 4 weeks and by 8.8 after 8 weeks compared with baseline. FACT-An scores were positively associated with Hb values ($r=0.53$, $P<0.01$). The mean FACT-An score increase at week 8 was 10.2 in responders and 5.6 in nonresponders. The overall erythroid response rate at week 8 was 68%: 74% in transfusion-independent patients and 59% in transfusion-dependent patients. Of all responders at week 8, response was maintained in 86% at week 12, 71% at week 16, 65% at week 20, and 54% at week 24. Treatment was generally well tolerated. Our data provide new and encouraging results regarding the benefits of 40,000 IU biweekly induction doses followed by 40,000 IU weekly in improving QOL, correcting anemia, and reducing transfusion requirements in low-risk MDS patients.

Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia (MDS). *Br J Haematol.* 1995 Apr;89(4):831-7

One hundred and sixteen (116) anaemic patients with myelodysplastic syndromes (MDS) were treated with recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) in an open-label, multicentre, compassionate treatment trial; 100 patients received therapy for > or = 4 weeks and were evaluable for efficacy. The distribution of FAB subtypes was: 44 RA, 40 RARS, eight RAEB, two RAEB-t, one CMML, and five not specified. Mean baseline haematocrit was 24.5%, and the mean prestudy transfusion requirement in the 12 weeks immediately prior to study entry was 6.5 units. r-HuEpo treatment was initiated at a dose of 150 U/kg three times weekly, with dose escalations of 50 U/kg monthly (up to 300 U/kg 3x/week) permitted if the haematocrit failed to rise. Response to therapy was defined as either an increase in haematocrit of > or = 6 percentage points over baseline, unrelated to transfusion, or a > or = 50% decrease in transfusion requirement in the last 3 months of study treatment, compared to the baseline period (12 weeks). By these criteria, 28% (28/100) of patients responded to r-HuEpo treatment. Overall, 86% (24/28) of patients responding to therapy had baseline Epo levels < or = 100 mU/ml. Response rates by FAB subtype were: RA 39% (17/44), RARS 17.5% (7/40) and RAEB 12.5% (1/8). Additionally, a 54% (15/28) response rate was seen in RA patients with baseline Epo levels < or = 100 mU/ml. Responses to therapy were durable and generally occurred at r-HuEpo doses of 150-200 U/kg t.i.w. There were no reports of thrombosis, seizures or therapy-related hypertension. The data show that patients with MDS, especially those with the RA and RARS subtypes, can benefit from treatment with r-HuEpo. Those patients with baseline Epo levels < or = 100 mU/ml were most likely to respond to therapy.

Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2002 Mar;68(3):180-5

Treatment with recombinant erythropoietin (EPO) can alleviate anaemia in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). The present study, based on a long-term follow-up of 68 MDS patients (26RA, 16 RAS, 26 RAEB) treated with EPO alone, pinpoints pre-treatment variables associated with response induction, response duration and overall survival. Response, defined as an increase in haemoglobin >15g/L or eliminated erythrocyte transfusion requirements, was observed in 22 of 66 (33%) evaluable patients. The median response duration was 15 (range 3-64+) months. Using univariate logistic regression models, responders displayed significantly lower baseline serum EPO levels (S-EPO), more often normal bone marrow blast cell content (RA/RAS vs. RAEB), normal cytogenetics and no need for erythrocyte transfusion. In a multiple logistic regression model, S-EPO (P=0.009), marrow blast content (P=0.031) and erythrocyte transfusion need (P=0.024) remained associated with response induction. The probability of response for a patient with S-EPO >50UL1, RA/RAS and no transfusion need was 0.79 (0.53-0.93, 95% CI). The median overall survival time from start of EPO treatment was 26 months, significantly longer for responders than for non-responders (49 vs. 18 months, P=0.018). Survival was also predicted by baseline S-EPO; patients with S-EPO >50UL1 (n=50) had a median survival of 17 months, as compared to 65 months for those with S-EPO >50UL1 (n=14, P=0.024). The international prognostic scoring system (IPSS) for MDS predicted survival (P=0.003) and progression to acute leukemia (P<0.001) but not response to EPO treatment. Furthermore, in a logistic regression model with S-EPO and IPSS, S-EPO (but not IPSS) was again a significant predictor for response (P=0.007). Our data facilitate the optimal selection of MDS patients suitable for EPO treatment and pinpoint S-EPO as a powerful predictor of response and overall survival in MDS.

Ferrero D, Darbesio A, Giai V, Genuardi M, Dellacasa CM, Sorasio R, Bertini M, Boccadoro M. Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]

The efficacy of human recombinant erythropoietin (rEPO) in myelodysplastic syndromes (MDS) has generally been best in untransfused patients with 'refractory anaemia' according to the World Health Organization (WHO). We treated 63 MDS patients [excluding refractory anaemia with excess blasts, type 2 (RAEB2)] with a previously tested combination of 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 +/- 6-thioguanine in addition to rEPO. Most patients were categorized as refractory cytopenia with multilineage dysplasia and RAEB1, with intermediate 1 International Prognostic Scoring System (IPSS) score; all had Hb <95 g/l, and 70% required regular erythrocyte transfusions. Treatment was well tolerated, and erythroid response rate according to new International Working Group criteria was 60%: 50% in RAEB1 and 64% in non-RAEB patients (P = 0.383). Response rate was not affected by transfusion requirement (63%; 58% in untransfused), IPSS and WHO Prognostic Scoring System scores, and weekly rEPO dosage (30-50 000 U vs. 80 000 U). Median response duration was 16 months. Median survival reached 14 months for RAEB1 and 55 months for non-RAEB patients, with a significant difference in the latter between responders and non-responders (median 82 months vs. 44 months; P = 0.036). Our combined therapy, independent of rEPO dosage, achieved in patients with unfavourable response predictors, a rate of anaemia improvement comparable to the best obtained in lower risk patients by high-dose rEPO.

Musto P, Sanpaolo G, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Falcone A, Bodenizza C, Perla G, Carotenuto M. Adding growth factors or interleukin-3 to erythropoietin has limited effects on anemia of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes unresponsive to erythropoietin alone. *Haematologica.* 2001 Jan;86(1):44-51

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Recombinant erythropoietin (r-EPO) induces erythroid responses in patients affected by myelodysplastic syndromes (MDS). However, the response rate declines to 10-15% in MDS with substantial transfusion needs. Both in vitro and in vivo studies have suggested that the addition of growth factors (G-CSF, GM-CSF) or interleukin-3 (IL-3) may potentiate the effect of r-EPO on dysplastic erythropoiesis. The aim of this study was to evaluate the effects of the combination of r-EPO with G-CSF, GM-CSF or IL-3 on the anemia of heavily transfusion-dependent MDS patients, previously unresponsive to r-EPO alone. **PATIENTS AND METHODS:** Sixty patients with transfusion-dependent MDS, already treated without significant erythroid response with r-EPO alone, were scheduled to receive, for at least 8 weeks, r-EPO subcutaneously at the dose of 300 U/kg t.i.w. in combination with G-CSF (300 microcg s.c. t.i.w., 27 patients), or GM-CSF (300 microcg s.c. t.i.w., 23 patients), or IL-3 (5 microcg/kg s.c. t.i.w., 10 patients), after a two-week pre-phase during which G-CSF, GM-CSF and IL-3 were administered daily at the same dose, as single drugs. **RESULTS:** Ten patients were not evaluable for erythroid response because of relevant side effects related to GM-CSF or IL-3 administration. Overall, among 50 patients who completed the study, there were 3 erythroid responses (as determined by complete abolition of red-cell transfusions): 1 (4%) in the G-CSF + r-EPO and 2 (10.5%) in the GM-CSF + r-EPO treated groups. No patient responded to the combination of r-EPO + IL-3. All responders had inappropriate serum levels of endogenous EPO and a relatively short disease duration. Both responders to GM-CSF + r-EPO developed acute myeloid leukemia 2-9 months after the start of the combined therapy. A third elderly patient, treated with the same association, developed marrow hypoplasia. A significant increase in leukocyte count occurred in 96% of patients who received r-EPO + G-CSF, 78.9% of those treated with r-EPO + GM-CSF and 66% of subjects receiving r-EPO + IL-3. A significant increase in platelet count was observed in a single patient receiving r-EPO and GM-

CSF, while a slight decrease in platelet count with respect to baseline levels occurred in about 20% of patients. **INTERPRETATION AND CONCLUSIONS:** Our results suggest that the combination of r-EPO with G-CSF, GM-CSF or IL-3, at least at the doses and schedules employed in the present study, has limited efficacy on the anemia of heavily transfusion-dependent MDS patients previously unresponsive to r-EPO alone. However, in this setting of patients, the combination of G-CSF or GM-CSF + r-EPO may occasionally be effective in subjects with low circulating levels of serum EPO and short disease duration.

Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, Greenberg PL. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4076-81.

Patients with myelodysplastic syndromes (MDS) have refractory cytopenias leading to transfusion requirements and infectious complications. In vitro marrow culture data have indicated that granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) synergizes with erythropoietin (EPO) for the production of erythroid precursors. In an effort to treat the anemia and neutropenia in this disorder, MDS patients were treated with a combination of recombinant human EPO and recombinant human G-CSF. Fifty-five patients were enrolled in the study of which 53 (96%) had a neutrophil response. Forty-four patients were evaluable for an erythroid response of which 21 (48%) responded. An erythroid response was significantly more likely in those patients with relatively low serum EPO levels, higher absolute basal reticulocyte counts and normal cytogenetics at study entry. Seventeen (81%) of the patients who responded to combined G-CSF plus EPO therapy continued to respond during an 8-week maintenance phase. G-CSF was then discontinued and all patients' neutrophil responses were diminished, whereas 8 continued to have an erythroid response to EPO alone. In 7 of the remaining 9 patients, resumption of G-CSF was required for recurrent erythroid responses. The median duration of erythroid responses to these cytokines was 11 months, with 6 patients having relatively prolonged and durable responses for 15 to 36 months. Our results also indicate that approximately one half of responding patients require both G-CSF and EPO to maintain an effective erythroid response, suggesting that synergy between G-CSF and EPO exists in vivo for the production of red blood cells in MDS.

Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Conforti M, Di Giulio C, Crescenzi A, Terzoli E, Vecchione A, Pagano A. Clin Response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Res*. 1997 May;3(5):733-9

Recombinant human erythropoietin (rhEPO) at pharmacological doses was used to improve anemia and reduce the transfusional requirements of 43 patients with myelodysplastic syndrome (MDS). rhEPO was given by s.c. injection three times per week for 12 weeks. The EPO dose was started at 150 IU/kg and was increased to 300 IU/kg if after 6 weeks there was no or suboptimal erythroid response. Responses were defined as being a complete response (CR), partial response (PR), or no response (NR). A CR was considered a rise in untransfused hemoglobin concentrations of at least 2 g/dl or a 100% decrease in RBC transfusion requirements over the treatment period. A PR was defined as an increase in untransfused hemoglobin values of 1-2 g/dl or a decrease in RBC transfusion requirements equal to or greater than 50%. NR was defined as responses less than a PR. Patients who responded to therapy were continued on rhEPO at the same dose for 6 additional months. An objective response (CR and PR) was observed in 7 of 42 (16.7%) assessable cases after 6 weeks of treatment at the dose of 150 IU/kg. Dose escalation (300 IU/kg) in nonresponders resulted in another six patients attaining a rise in hemoglobin concentrations. The final response rate was 13 of 41 (31.7%); 4 patients became transfusion independent. Therapy was tolerated well, with no relevant side effects. MDS progression was seen in one case. An elevated bone marrow erythroid infiltration (erythroid index) and detectable pretreatment circulating erythroid progenitors (burst-forming units-erythroid) were the best predictors of hemoglobin response when we controlled for other variables. These data suggest that rhEPO has a role in the treatment of certain patients with MDS, particularly in those with a high erythroid index and detectable circulating erythroid burst-forming units.

Bernell P, Stenke L, Wallvik J, Hippe E, Hast R. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 1996 Aug;20(8):693-9

In order to reduce anaemia in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) a stepwise treatment protocol including erythropoietin (EP) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) was designed. Thirty-seven MDS patients (stages I-III) with symptomatic anaemia were first given EPO 10,000 U s.c. 3 times weekly for 6 weeks. Those not responding, i.e. increased their haemoglobin levels > 15 g/l, proceeded into the second phase of the study where GM-CSF (200 micrograms/d. s.c. on weeks 1-6) was combined with EPO (10,000 U s.c. 3 times weekly on weeks 5-14). Following the initial EPO treatment phase, 14 of the 37 patients (38%) responded with increased haemoglobin levels. Responders were significantly different from non-responders in that their pre-treatment values of s-EPO, s-LDH and bone marrow blast cell counts were lower, their baseline haemoglobin levels higher and their transfusion dependency less pronounced. Eighteen of the 23 non-responders proceeded into the second phase, 13 of those were evaluable having completed the entire

schedule. Three of the 13 initially EPO resistant patients (23%) responded to the GM-CSF/EPO combination with increased haemoglobin levels, suggesting a positive synergy between the two cytokines. Thus, the overall response rate to the present protocol was 46% (17 of 37 cases), but only a limited subset of the patients did clearly benefit from the combined GM-CSF/EPO administration. Therefore, we believe this step-wise approach to multiple growth factor treatment in MDS, starting with EPO alone and reserving the combination for refractory cases, has considerable advantages, taking into account both medical and socio-economical aspects.

Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, Tesch H. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol.* 2000 May;109(2):367-75

Treatment with recombinant human erythropoietin (rhEPO) improves anaemia in approximately 20% of the patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Recent reports suggest that a combination treatment with rhEPO plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) given for up to 18 weeks may result in a higher erythroid response rate than with rhEPO alone. We investigated the potential advantage of an even more prolonged schedule of combined rhG-CSF and rhEPO treatment to obtain and maintain stable responses. In a phase II study, 33 patients with MDS [17 with refractory anaemia (RA), eight with RA with ringed sideroblasts (RARS), eight with RA with excess blasts (RAEB) with bone marrow blast counts less than 20%] were scheduled to receive at least 36 weeks of combined therapy with rhG-CSF and rhEPO. Seventeen of 28 evaluable patients demonstrated an erythroid response [61%; 95% confidence interval (CI) 41-78] after 12 weeks of treatment. The erythroid response rate was 80% (20 of 25 evaluable patients; 95% CI 59-93) after 36 weeks. Seven of these responses developed between week 12 and week 36, whereas two initially responding patients became refractory. The cytokine therapy was generally well tolerated. Nineteen of the 20 patients responding after 36 weeks continued to be treated with both cytokines. After 1 year and 2 years of continuous combined treatment, 50% of the initially included patients showed a continuing response. Our results suggest that a prolonged combination treatment with rhG-CSF and rhEPO is highly effective in achieving a stable and long-lasting erythroid response in many patients with MDS and low blast count.

Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julià A, Fernández Fuertes I, González FA, Font L, Juncà J, del Arco A, Malcorra JJ, Equiza EP, de Mendiguren BP, Romero M. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. *Haematologica.* 1999 Dec;84(12):1058-64 Comment in: *Haematologica.* 1999 Dec;84(12):1057.

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Anemia leading to transfusion is probably the most important problem in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Human recombinant erythropoietin (rHuEpo) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) have been used to treat patients with anemia of MDS, but fewer than 50% respond. The aim of this work was to evaluate the benefit of rHuEpo +/- G-CSF treatment and to isolate the response predictive variables in a group of selected patients with MDS. **DESIGN AND METHODS:** A non-randomized multicenter trial was carried out in 32 patients with MDS. The inclusion criteria were age \geq 18 years, refractory anemia (RA) or refractory anemia with ringed sideroblasts, Hb \leq 100 g/L or receiving transfusions and serum erythropoietin \leq 250 U/L. These patients were treated with subcutaneous rHuEpo (300 U/kg) three times a week for 8 weeks. In the case of partial response (PR) or no response (NR) subcutaneously administered G-CSF (1 microg/kg) three times a week was added to the rHuEpo for 8 more weeks. If the patient achieved complete response (CR) or PR in the second phase, he was included in a follow-up phase of 24 weeks in which the dose of growth factors was tapered down. Several variables, including the score published by the Scandinavian-American group, were used as possible predictive variables. **RESULTS:** An erythroid response was observed in 16 patients (50%); in 12 it was a CR and in 4 it was a PR. During the period of rHuEpo administration, 7 CR and 4 PR (34.4%) were documented. Of the 14 patients in whom G-CSF was added to rHuEpo, 7 (50%) responded (3 CR and 4 PR). No major side-effects associated with growth factors were observed. The multivariate analysis showed that of the different variables evaluated only the Scandinavian-American response score was significant with a relative probability of response of 11.8 (95% confident intervals: 2.5-53) when this score was $> +1$ (77% of cases responded). In contrast, when this score was ≤ 1 only 15 % of the cases responded. **INTERPRETATION AND CONCLUSIONS:** Use of the Scandinavian-American response score is to be recommended in a patient-oriented approach to treating MDS cases with the Epo and G-CSF. Treatment with rHuEpo and G-CSF is safe, its main drawback being its cost. However, a long-term study evaluating the regimen's cost-benefit ratio is warranted.

Economopoulos T, Mellou S, Papageorgiou E, Pappa V, Kokkinou V, Stathopoulou E, Pappa M, Raptis S. Treatment of anemia in low risk myelodysplastic syndromes with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin. *Leukemia.* 1999 Jul;13(7):1009-12

The aim of this prospective study was to determine whether treatment with a combination of GM-CSF and erythropoietin (rhEpo) can improve the anemia associated with low risk myelodysplastic syndrome (MDS), namely refractory anemia (RA), RA with ring sideroblasts (RAS), and RA with excess of blasts (RAEB) with bone marrow blasts less than 10%. Eligibility criteria included an Hb level of less than 10.5 g/dl for newly diagnosed patients, or symptomatic anemia. GM-CSF was given at a dose of 3 microg/kg s.c. on days 1-2, rhEpo at a dose of 60 U/kg s.c. on days 3-5. No treatment was given on days 6-7. Patients were followed-up with full blood count on a weekly basis. The treatment was repeated for a total of 6 weeks. At that time, if a rise in Hb above 1.5 g/dl had not been achieved, the dose of rhEpo increased to 120 U/kg. Post-treatment evaluation was performed at the completion of 12 weeks. Erythroid response was defined as good (GR), if an increase in untransfused Hb values above 2 g/dl or a 100% decrease in red blood cell transfusion requirements, over the treatment period was observed, while an increase in untransfused Hb values 1-2 g/dl or a >50% decrease in transfusion requirements, were considered as partial response. Responders continued to receive the same treatment until disease progression. Nineteen patients (13 male and six female) with a median age of 69 years were enrolled in the study. The FAB subtypes were: RA one case, RAS eight cases and RAEB 10 cases. Ten of 19 patients (52.6%) responded to the treatment: 7/19 (36.8%) achieved a GR and 3/19 (15.8%) a PR. Six of eight (75%) patients with RAS, one case with RA and 3/10 (30%) of cases with RAEB responded to treatment. Pretreatment serum epo levels were generally low (less than 200 Mu/ml) in responding patients. At the completion of the initial 12 weeks, 8/12 responding patients (5 RAS, 2 RAEB and 1 RA) continued to receive the same treatment. All responding patients with RAS continued to show an erythroid response in a time period from 3 to 24 months, whilst one patient with RA and two with RAEB did not have a continuing response at 2, 4 and 12 months, respectively. The above data suggest that the combination of rhEpo and GM-CSF should be recommended in all cases with RARS. However, the clear indication of this combination for other patients with MDS remains to be determined.

Clavio M, Nobili F, Balleari E, Girtler N, Ballerini F, Vitali P, Rosati P, Venturino C, Varaldo R, Gobbi M, Ghio R, Rodriguez G. Quality of life and brain function following high-dose recombinant human erythropoietin in low-risk myelodysplastic syndromes: a preliminary report. *Eur J Haematol.* 2004 Feb;72(2):113-20.

OBJECTIVE: In this prospective study we evaluate the effects of high-dose recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on quality of life (QOL) and brain function in patients with low-risk myelodysplastic syndromes (MDS) (<10% marrow blasts). Preliminary data are reported. **METHODS:** Eleven consecutive patients were given rHuEPO (40,000 IU two times a week) for 12 wk. Responsive patients continued with 40,000 IU/wk for further 12 wk. Changes in QOL were assessed by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) self-report. Neurophysiological evaluation at the start of the therapy (t0) included duplex scanning of neck vessels, transcranial Doppler sonography (TCD), a complex neuropsychological evaluation, and quantitative electroencephalography (qEEG). Eight patients completed the neurophysiological evaluation after 24 wk (t1). **RESULTS:** Six patients (55%) achieved an erythroid response after 12 wk, which was maintained after 24 wk of treatment. FACT-An score showed a relevant improvement between t0 and t1 in these patients. At baseline, TCD showed a mean cerebral blood flow (CBF) velocity in the upper normal range. Abnormalities in brain function were observed in five patients. In the eight patients who were re-evaluated at t1, improvement was observed in three responding patients, two of them with abnormal values at t0. A strict correlation between QOL and neurophysiological improvements was not observed. **CONCLUSIONS:** A high-dose induction phase with rHuEPO followed by maintenance therapy may be an effective therapeutic schedule for low-risk MDS patients. The erythroid response was associated with positive changes in the QOL. Neurophysiological improvements occurred only in a part (50%) of responding patients, mainly those who showed altered results at baseline.

Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncol.* 2005 Nov-Dec;3(6):419-26. Erratum in: *J Support Oncol.* 2006 Mar;4(3):107.

Darbepoetin alfa and epoetin alfa are used to treat anemia in the undertreated population of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). We implemented guidelines to switch anemic patients with MDS from epoetin alfa 40,000 U weekly to darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks and then conducted a retrospective cohort study of the initial 263 treated patients. Patients (> or = 18 years old, MDS diagnosis) were either previously treated with epoetin alfa (received 16 weeks of prior epoetin alfa and either switched to darbepoetin alfa or remained on epoetin alfa) or treatment-naïve (no previous erythropoietin therapy and received only 1 agent for 16 weeks). Both major response and minor response based on the International Working Group criteria were calculated. The study was not powered to statistically compare treatment groups; values presented are for descriptive purposes only. Data from 244 patient records were included: 142 previous epoetin alfa patients (80 switched to darbepoetin alfa, 62 remained on epoetin alfa) and 102 naïve patients (56 darbepoetin alfa, 46 epoetin alfa). Major response rates were similar between treatment groups in both the naïve (46% for darbepoetin alfa, 35% for epoetin alfa) and previous epoetin alfa groups (26% for darbepoetin alfa, 17% for epoetin alfa). Overall response rates were 42%-76% across treatment groups. No differences in transfusions across groups were observed. Treatment of anemic patients with MDS with either darbepoetin alfa or epoetin alfa appeared to be effective. Whereas epoetin alfa was most frequently administered on a weekly basis, darbepoetin alfa was

most frequently administered every 2 weeks, which may offer the benefit of convenience with its less frequent dosing.

Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Sep;128(9):497-502. Epub 2002 Aug 27

PURPOSE: Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hemopoietic progenitor cell disorders, and patients with MDS regularly develop anemia and frequently become transfusion-dependent. Treatment with erythropoietin (EPO) has been tried to correct anemia with only limited success with response rates ranging from 16% to 25%. However, it is becoming evident that the generally rather low response rate of EPO in patients with MDS will be improved by the combination of EPO with either G-CSF or GM-CSF. **METHOD:** Here, we analyzed the results from the literature (six papers and one abstract using EPO plus G-CSF, and seven papers using EPO plus GM-CSF). **RESULTS:** Among all trials the cytokine dose and schedule varied, and the response criteria were not uniform. The average response rate for improving anemia was 41% in 207 patients treated with EPO and G-CSF, and 26% in 154 patients treated with EPO and GM-CSF. There were higher response rates for refractory anemia (RA) (45%), ringed sideroblasts (RARS) (47%), and excess of blasts (RAEB) (38%) compared with blasts in transformation (RAEBT) (17%) for the treatment with EPO plus G-CSF. The corresponding response rates for treatment with EPO plus GM-CSF were 30% (RA), 29% (RARS), 16% (RAEB), and 0% (RAEBT), respectively. Prolonged administration even showed a higher increment in the response rates. **CONCLUSION:** In conclusion, the combination of EPO with G-CSF is probably superior to EPO plus GM-CSF. There seems to be a positive correlation between the duration of cytokine treatment and response rates, and higher response rates in early MDS stages compared to advanced entities. However, controlled studies are mandatory to evaluate the role of the combined cytokine treatment in patients with MDS.

Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma*. 2003 Aug;4 Suppl 1:S36-40

Although erythropoietin (EPO) deficiency is not responsible for the anemia of myelodysplasia, pharmacologic doses of recombinant human EPO (rHuEPO, epoetin alfa) and epoetin beta have been studied extensively as treatment of anemia in myelodysplastic syndrome (MDS). When an epoetin is used as a single growth factor in patients with MDS, clinically meaningful responses occur in only a small minority of patients (16%). Patients who are transfusion-dependent are less likely to respond than patients who are transfusion-independent. Serum EPO level has a weak association with response rate and cannot be used to select or exclude patients from empirical trials of epoetins. The dose schedule commonly used as initial treatment 40,000 U/week, is consistent with clinical observations, but an optimal dose schedule has not been determined. The combination of an epoetin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) produces a higher erythroid response rate (36%) than the regimen of epoetin alone, but we have found no randomized trial data to support this point. However, the design of the clinical trials, which included adding G-CSF after epoetin alone had failed, supports the hypothesis that combined use of growth factors, rather than just higher doses of epoetin, is responsible for the high response rate observed with the combination of epoetin and G-CSF. Unfortunately, as in the case of epoetin alone, patients who are transfusion-dependent (> or =2 U red blood cells/month) are less likely to respond to combined growth factor therapy. Although the ability of patients with MDS to show an erythroid response to epoetin is of biologic interest, because of high costs and the limited response rate in transfusion-dependent patients, epoetin therapy, with or without G-CSF, cannot be regarded as a definitive therapy for the anemia of MDS.

Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008 Mar;22(2):75-91. Epub 2008 Feb 20

Treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) has evolved to encompass a broad spectrum of therapies aiming to inhibit apoptosis, promote hemopoiesis, and reduce proliferation of clonal immature cells. A small but expanding cohort of patients with MDS may be cured, but for the majority the aim of treatment is to prolong survival and to improve quality of life. Patients with low-risk MDS mainly suffer from the effects of severe anemia and an important therapeutic goal is to maintain acceptable hemoglobin levels by optimal transfusion regimens or by erythropoietin+/-granulocyte-colony-stimulating factor, which normalizes hemoglobin levels or abolish transfusion need in around 40% of patients. Lenalidomide has emerged as a drug of choice for patients with low-risk MDS and a 5q deletion, leading to complete erythroid response and cytogenetic remission in 2/3 of patients. A small cohort of younger patients may show excellent responses to anti-thymocyte globulin. Patients with more advanced disease may respond to treatment with the hypomethylating agents azacytidine and decitabine, who both have been shown to prolong time to leukemic transformation / death in MDS. In addition, there are several new agents under clinical investigation targeted to potential mechanisms of disease and progression in MDS. New therapeutic drug include inhibitors of angiogenesis, histone deacetylation, tyrosine kinases and farnesylation, as well as drugs interacting with apoptotic mechanisms. The role of these, alone and in combination with more established therapies will be discussed.


Mundle SD. Advances in erythropoietic growth factor therapy for myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Nov;6(11):1099-104

Refractory anaemia associated with excessive intramedullary erythroid apoptosis and dysplasia is a major feature of myelodysplastic syndromes (MDS). Recombinant human erythropoietin (specifically, epoetin alfa [EPO]) has been used in the therapy of MDS for many years. Initially, the erythroid response rates were modest, as EPO was used in all subgroups of MDS patients without discretion. However, with increased sophistication in patient selection and response evaluation criteria, there has been a significant improvement in the response rates to EPO therapy. This review discusses the evolution of therapeutic strategies incorporating EPO for the treatment of MDS.

Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(3):433-8

The only combined effort between the American Society of Hematology (ASH) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in practice guideline development was in studying the use of erythropoietin in chemotherapy-related anemia and in myelodysplasia. This process began with an application to the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, now called the Agency for Healthcare Research and Quality, or AHRQ) jointly from ASH and ASCO. As part of a competitive review process, the topic was selected by the Agency for funding. Subsequently, as part of the Agency's Evidence-based Practice program, funding to conduct the review was awarded to the Evidence-based Practice Center of the Blue Cross/Blue Shield Technology Evaluation Center, which performed an extensive literature review using principals of evidence-based medicine and with input from representatives of ASH and ASCO. That evidence-based review was then shared with an ASH and ASCO guidelines committee funded by both organizations and made up of members from both organizations. The guideline was developed over a period of 2 1/2 years, culminating in simultaneous publication in both *Blood* and *The Journal of Clinical Oncology* in October 2002. This field is in flux and much of the guideline discussed potential future directions for research. Projected research topics include whether a hemoglobin level of 11g/dl as a clinical trigger point has clinical benefit; whether increasing hemoglobin levels greater than 12g/dL has clinical benefit; what role iron supplementation plays in erythropoietin treated patients; weekly versus more frequent dosing; and cost benefit analyses. Quality of life considerations are important, but the practice guideline committee felt that there was not enough data in this area to view it with the same importance as avoidance of transfusion or rises in hemoglobin value as therapeutic goals for patients being treated with erythropoietin.

Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Vessihelli F, Falbo R, Dispensa E. Use of a functional classification of anemia in myelodysplastic syndromes to identify subgroups of patients responsive to recombinant human-erythropoietin therapy. *Eur J Haematol.* 1996 Jan-Feb;56(1-2):106-8 : no abstract.

 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : EPOETINE BETA NOM COMMERCIAL : NEORECORMON®	
	LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LABORATOIRES ROCHE	
 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	Version : 1 Date : juin 2010 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : Liste I PIH d'une durée d'un an.

I. Situations réglementaires (cf RCP)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situation scientifiquement acceptable Protocole Temporaire de Traitement (PTT)

- Syndrome myélodysplasique (SMD)
- Anémie (hémoglobine <10 g/dl) chez le patient infecté par le VHC et traité par bithérapie ribavirine+ (Peg-)IFN.

III. Situations non acceptables

Sans objet

Les situations ont été qualifiées en prenant en compte l'ensemble des données de la littérature. Cependant aucune étude n'ayant été réalisée avec Abseamed®, Binocrit® et Mircera®, le référentiel de bon usage ne peut les mentionner.

L'utilisation des érythropoïétines pour traiter l'anémie des patients témoins de Jéhova ne relève pas d'un PTT.

Situation temporairement acceptable

EPOETINE BETA (NEORECORMON®)

Syndrome myélodysplasique

2. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

a- Critères d'éligibilité retenus sont :

- [Hb] < 10 g/dL ou besoins transfusionnels en globules rouges.
- IPSS* de bas risque 0 ou int-1,
- Pour les cas exceptionnels où un caryotype médullaire ne peut être réalisé (IPSS non évaluable), le pourcentage de blastes médullaires devra être inférieur à 10%.

* Index Pronostique International des SMD

b- Dose

NeoRecormon® : 30 000 à 60 000 U/semaine.

c- Durée du traitement

Les administrations sont à ajuster au taux d'hémoglobine si une bonne réponse est obtenue au bout de 12 semaines et à maintenir tant qu'il existe un bénéfice clinique et hématologique.

d- Cible

La cible d'hémoglobine recommandée est : [Hb] = 10-12 g/dL.

e- Ajustement de la posologie et interruption du traitement

Un hémogramme hebdomadaire de contrôle est nécessaire pendant les 12 premières semaines de traitement. Une réévaluation de l'efficacité du traitement se fera entre 4 et 8 semaines afin de réajuster les doses de NeoRecormon® et de discuter l'association à du G-CSF en cas de non réponse.

Si aucune réponse ou perte de la réponse (baisse de l'hémoglobine ou besoins transfusionnels) après 12 semaines de traitement, celui-ci devra être arrêté (selon IWG 2006).

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypertension artérielle mal contrôlée

Sécurité d'emploi et mises en garde

➤ Généralités

NeoRecormon® doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, d'épilepsie, de thrombocytose et d'insuffisance hépatique chronique. Il est impératif d'éliminer les carences en acide folique et en vitamine B12, car elles diminuent l'efficacité de NeoRecormon®.

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement, et une supplémentation martiale peut être nécessaire et menée en conformité avec les recommandations thérapeutiques.

Une surcharge aluminique sévère due au traitement de l'insuffisance rénale peut compromettre l'efficacité de NeoRecormon®.

L'administration de NeoRecormon® chez des malades présentant une néphrosclérose et non encore dialysés doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

➤ **Erythroblastopénie**

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant NeoRecormon®. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par NeoRecormon® ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée.

➤ **Insuffisance rénale chronique**

Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite, peuvent survenir. Ces augmentations de la pression artérielle peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Si elles ne l'étaient pas, l'arrêt temporaire du traitement par NeoRecormon® serait recommandé. Une surveillance régulière de la tension est recommandée, particulièrement en début de traitement, en incluant les périodes entre les séances de dialyse. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie peuvent survenir et une prise en charge médicale intensive doit être immédiatement instituée. Il convient de repérer d'éventuels signes d'alerte telle qu'une céphalée brutale pseudo-migraineuse.

Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, une augmentation modérée et dose dépendante du nombre des plaquettes dans les limites de la normale peut être observée, surtout après l'administration intraveineuse de NeoRecormon®. Ce phénomène régresse au cours du traitement. Il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire régulièrement au cours des 8 premières semaines de traitement.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétine lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

➤ **Risque pro-tumoral**

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production de globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, la possibilité que les érythropoïétines puissent stimuler la croissance de tumeur ne peut pas être exclue. Dans plusieurs études contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez les patients présentant une anémie associée à un cancer.

Par contre, plusieurs études suggèrent que l'érythropoïétine recombinante à forte dose n'augmente pas le risque de transformation en leucémie aigue myéloïde, et améliore plutôt la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel de l'anémie.

Dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient.

Une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la pression artérielle est donc recommandée, tout particulièrement en début de traitement chez les patients cancéreux.

Le taux de plaquettes et le niveau d'hémoglobine doivent être également surveillés à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer.

Au cours du traitement par NeoRecormon®, la kaliémie et la phosphatémie doivent être surveillées régulièrement. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par NeoRecormon, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon® doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique.

Des céphalées et une hypertension artérielle liées au traitement par époétine bêta et pouvant être contrôlées par traitement médicamenteux sont fréquentes (> 1 %, < 10 %).

Chez certains patients, une diminution des paramètres de la ferritinémie est observée.

Dans les études cliniques, la fréquence d'accidents thromboemboliques était supérieure chez les patients atteints de cancer traités par NeoRecormon® comparé au groupe non traité ou placebo. Chez les patients traités par NeoRecormon®, cette incidence est de 7 % par rapport à 4 % dans le groupe contrôle ; ceci n'est accompagné d'aucune augmentation de la mortalité thromboembolique par rapport au groupe contrôle.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

A ce jour, les essais cliniques n'indiquent aucune interaction de NéoRecormon® avec d'autres médicaments.

Les études chez l'animal ont montré que l'époétin bêta ne potentialise pas la toxicité médullaire des médicaments cytostatiques comme l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide et le fluorouracile.

Grossesse et allaitement

Pour l'époétine bêta il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. L'époétine bêta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans

2. ARGUMENTAIRE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies de la moelle osseuse qui affectent une, deux ou les trois lignées de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) avec production de cellules anormales appelées myélodysplasiques.

Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais).

L'effet des ASE dans les anémies associées à une myélodysplasie se mesure par la réponse érythroïde définie par une augmentation de la concentration d'hémoglobine.

La méta-analyse de Ross 2007 montre une réponse érythroïde d'environ 30 %.

Un nombre important d'études ouvertes ont été réalisées sur des effectifs de taille moyenne (entre 50 et 400 patients).

Ces études ont montré une meilleure réponse érythroïde chez les patients ne portant pas la délétion 5q (Kelaidi 2008), une progression similaire vers la Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) mais un taux de survie meilleur à 5 ans chez les patients traités par ASE versus non traités (Park 2008).

Le taux de réponse érythroïde des patients avec un taux d'EPOs < 500 U/L et transfusés, de 2 culots par mois ou moins est d'environ 60% ; si EPOs > 500 U/L et que le rythme transfusionnel est plus élevé, le taux de réponse est de 7% seulement.

Avant d'instaurer un traitement par Néorecormon®, il est toutefois rappelé que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée. Une liste des essais en cours peut être consultée sur le site du Groupe Francophone des Myélodysplasies (<http://GFMgroup.org>) ou sur celui de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>). Il est également recommandé d'inclure ces patients dans le registre du GFM.

Cas particuliers

a- Neutropénie

Il n'est pas nécessaire d'associer le G-CSF d'emblée, ce d'autant que la neutropénie est rare d'emblée (< 5% des patients de faible risque) et généralement non symptomatique.

b- Thrombopénie

Il existe des cas exceptionnels, notamment décrits par Eva Hellström-Lindberg, de thrombopénies sous ASE, qui sont généralement accompagnées de splénomégalie suggérant que le mécanisme provient probablement d'un hypersplénisme. L'administration sous-cutanée d'ASE n'est pas contre-indiquée chez les patients très thrombopéniques.

c- Traitement des patients ayant un SMD à haut risque en association avec des traitements cytoréducteurs ou hypométhylants

L'anémie des patients à haut risque est d'origine multiple. La plupart des agents déméthylants sont également inducteurs d'apoptose et donc provoquent une hypoplasie qui rend l'ASE peu efficace. Pour les scores int-2, le taux de réponse est de l'ordre de 17% avec une durée d'action très courte. Il n'y a donc pas d'intérêt de traiter ces patients par ASE.

e- Non - réponse

En cas de non réponse, il n'est pas recommandé de changer de type d'ASE, mais de revoir la dose.

Effet de NeoRecormon® dans le syndrome myélodysplasique

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Ross (2007)	Revue et méta-analyse des études publiées en anglais entre 1980 et 2005 : . 59 études dont : - 5 contrôlées (N = 354) - 51 ouvertes avec époétine (N = 1650) : 32 études avec EPO alfa, 12 études avec époétine bêta et 12 études avec époétine (alfa ou bêta) - 3 ouvertes avec darbepoétin alfa (N = 102)				<u>Réponse érythroïde</u> : - Etudes ouvertes avec darbepoétine : 48 % - Etudes ouvertes avec époétine : 32.1% - Etudes contrôlées avec époétine : 27.3% <u>Réponse érythroïde majeure</u> : - Darbepoétine : 38.8% - Epoétine : 24.5% - Etudes contrôlées : 11.4%
Hellström - Lindberg (1998)	Ouverte randomisée comparative phase II N = 50 AR : n = 10 ARSC : n = 13 AREB: n = 27	Bras A : N = 24 G-CSF (30 ou 75 ou 150 µg/j) pdt 4 sem puis Epoétine bêta (5000 ou 10000 UI/j) + G-CSF pdt 12 sem Bras B : N = 26 EPO bêta pdt 8 sem puis EPO + G-CSF pdt 10 sem		Réponse érythroïde	<u>Réponse érythroïde</u> : Bras A : 38% (6 RC, 3 RP) . AR : 20% . ARSC : 46% . AREB : 37% Non répondeurs au G-CSF seul : 31% 1/7 réponse chez les patients avec délétion 5q Bras B : 39% (4 RC, 5 RP) 3/9 répondeurs ont répondu à l'EPO seule Réponses similaires dans les 2 bras : NS Suivi de 71 patients (de la précédente étude scandinave) sous traitement EPO + G-CSF : . taux de survie : 26 mois . transformation en leucémie aiguë myéloblastique : 28% sur 43 mois Durée moyenne de réponse : 24 mois
Balleari (2006)	Ouverte, randomisée Comparative versus contrôle N = 30	EPO : n = 15 époétine bêta (10 000 UI sc 3x /sem pdt 8 sem) versus n = 15 EPO (10 000 UI sc 3 x/sem) + G-CSF (300 µg sc 2x/sem)	4 mois	Réponse érythroïde QdV (score de l'échelle Factt-An) Transformation en LAM	<u>Réponse érythroïde</u> à S8 : NS - EPO : 6/15 (40%) versus - EPO + G-CSF : 11/15 (73.3%) Non répondeurs à l'EPO seule : 44, 4%, l'addition de G-CSF a permis d'obtenir une réponse érythroïde à S16 Réponse érythroïde à 4 mois : - EPO : 33% - EPO + GC-SF : 62.5% p = 0.032 : S Qdv : amélioration significative chez les répondeurs versus non-répondeurs Transformation en LAM : n = 4/ 30, 13% (2 dans chaque gpe)
Musto (2006)	Essai croisé comparatif N = 30	Gpe A : EPO (époétine alfa ou bêta) : 40000 UI/sem Grpe B : Thalidomide : 200 mg/j A S12 : Gpe A : Thalidomide en monothérapie		Réponse érythroïde selon IWGc	<u>Réponse érythroïde</u> : 23.3% Grpe A : 4/15 Grpe B : 3/15 A S12 : réponses maintenues

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		chez les patients répondeurs à l'EPO Gpe B : EPO en monothérapie chez les patients répondeurs au thalidomide			
Park (2008)	Ouverte comparative N = 403 IPSS bas ou int-1 [Hb] < 10 g/dL Nécessité de plus de 2 transfusions durant les 2 mois précédents l'inclusion Les taux de réponse érythroïdes selon IGW 2006 comparés à ceux obtenus avec IGW 2000 2^{ème} partie : Rétrospective N = 284 (bas – inter 1) comparés à 447 malades de la cohorte internationale IMRAW dont 225 ([Hb] < 10 g/dL) n'ayant reçu qu'un traitement de support sans EPO.	Epoétine alfa ou bêta 60 000 UI/ sem Darbepoétin alfa 300 µg/ sem + ou - GSF	5 ans	Réponse érythroïde Durée médiane de réponse Impact sur la courbe de survie des EPO avec ou sans G-CSF Taux de transformation en LAM	<u>Réponse érythroïde à S12</u> (selon IWG 2000) : 62 % (50% selon IGW 2006) - 40% réponse majeure - 22% réponse mineure Durée médiane de réponse (IGW 2000) : 20 mois versus 24 mois (selon IGW 2006) Taux de réponse plus élevé selon IGW 2000 : - AR avec taux de blastes < 10 % - IPSS bas ou int-1 - patients sans besoin transfusionnel - EPOs < 200 IU/L Durée de réponse significativement plus longue avec les réponses majeures (selon IWG 2000) : - IPSS bas à int-1 - blastes < 5% - absence de dysplasie familiale multilignée Survie à 5 ans : p < 0.001 - cohorte française : 64 % - groupe IMRAW : 39 % Taux de transformation en LAM : NS - cohorte française : 12,2% - groupe IMRAW : 13,3%
Jädersten (2005)	Ouverte, suivi à long-terme (45 mois) N = 129	Etude I Epoétine bêta 60 à 120 UI/kg/j pdt 12 sem + G-CSF 0.3 à 3 µg/kg/j pdt 6 sem Etude II : Bras A : G-CSF (30 à 150 µg/j pdt 4 sem) puis Epoétine bêta : 5000 à 10 000 UI/ j pdt 12 sem Bras B : EPO en monothérapie pdt 8 sem puis associée au G-CSF pdt 10	45 mois	Taux de réponse érythroïde Durée médiane de réponse Courbe de survie Taux de transformation en LAM	<u>Réponse érythroïde</u> : 39% - Durée médiane de réponse : 23 mois Durée médiane de réponse plus longue si réponse complète : 29 mois versus réponse incomplète : 12 mois p = 0.006 - Gpe risque bas-int1 : réponse plus longue que le gpe risque élevé- int-2 : 25 mois versus 7 mois : p = 0.002 - 1/20 répondeur à long terme a développé une LAM Gpe traité versus gpe non traité : - Courbe de survie : NS - Taux de transformation en LAM : NS

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		sem Etude III Epoétine bêta (10 000 UI) pdt 5 j/sem + G-CSF (75 à 300 µg pdt 3j/sem) pdt 12 sem			
Ferrero (2008)	Ouverte N = 63 . AREB1 . non-AREB avec [Hb] < 9.5 g/dL et 70 % des patients nécessitant des transfusions d'érythrocytes	rHuEPO (époétine alfa et bêta) 30 000 à 80 000 UI/sem pdt au moins 6 mois + acide 13-cis-rétinoïque + Vit D3 déshydroxylée +/- 6 thioguanine		Réponse érythroïde	<u>Réponse érythroïde</u> : 60 % . AREB1 : 50 % . non AREB : 64 % Taux de réponse non affecté par les transfusions : Patients transfusés : 63% Patients non transfusés : 58 % Durée médiane de réponse : 16 mois Survie médiane : S (p = 0.036) - AREB1 : 14 mois - non AREB : 55 mois - répondeurs : 82 mois - non - répondeurs : 44 mois
Itzykson (2009)	Prospective, Multicentrique N = 59 -blastés médullaires < 10% - échec au traitement par EPO ou rechute, - EPOs > 500 U/L ou cytopénie ANC < 1 g/L ou plaq < 50 G/L	Epoétine bêta : 20000 UI x3/sem + ATRA (ac transrétinoïque) : 45 mg/m ² /j à 80 mg/m ² /j Pdt 12 sem	12 sem	Réponse érythroïde selon IWG 2000 et 2006 % échec	<u>Réponse érythroïde</u> : 49% (IWG 2000) 36% (IWG 2006) Echec au traitement par EPO : n = 28 43% (IWG 2000) 32% (IWG 2006) EPOs > 500 U/L : n = 18 11% (IWG 2000) 19% (IWG 2006) Patients nécessitant > 2 transfusions/mois : n = 28 43% (IWG 2000) 39% (IWG 2006) 1 réponse si neutropénie et aucune réponse si thrombocytémie
Hell ström- Lindberg (2003)	Ouverte comparative N = 53	Epoétine bêta + G- CSF selon la probabilité de réponse (bonne ou intermédiaire) . Probabilité de bonne réponse : EPOs < 500 U/L et besoin en transfusion < 2 U/mois . Probabilité de réponse intermédiaire : EPOs > 500 U/L ou si besoin en transfusion > 2 U /mois		Réponse érythroïde Durée médiane du maintien de la réponse QdV	<u>Réponse érythroïde</u> : 42% - RC : 28.3% - RP : 13.2% « Bonne réponse » : 61% « Réponse intermédiaire » : 14% p < 0.001 Durée médiane du maintien de la réponse : 23 mois QdV améliorée chez patients répondeurs : (p = 0.01)
Jäderste n (2008)	Rétrospective comparative N = 358 n = 121 traités n = 237 patients non	époétine bêta + G- CSF pdt 12 à 18 mois suivi par un traitement de maintien		Réponse érythroïde : ↑ [Hb] = 11.5 g/dL sans besoin de transfusion	<u>Réponse érythroïde</u> : 39% Durée médiane de réponse: 23 mois ↑ taux de survie et ↓ du risque de décès dans le groupe traité par EPO versus gpe non traité

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	traités			Durée médiane de réponse Taux de transformation en leucémie aiguë myéloblastique	Pas de relation entre le traitement par EPO et le taux de transformation en leucémie aiguë myéloblastique
Kelaidi (2008)	Rétrospective, comparative N = 48 Patients avec délétion 5q versus n = 297 patients MDS avec une délétion 5q et versus patients 5q traités par thalidomide n = 24 IPPS bas risque ou int-1 : 73% de patients MDS avec délétion 5q versus 88% patients MDS sans délétion 5q	EPO (époétine alfa ou bêta) ou darbepoétine alfa + G-CSF Patients traités par thalidomide : n = 120		Réponse érythroïde selon IWG 2000 et 2006 Durée moyenne de réponse	- <u>Patients traités par EPO + G-CSF</u> : Réponse érythroïde . selon IWG 2000 : S (p = 0.03) . patients SMD avec délétion 5q : 46% réponse majeure : 31% réponse mineure : 15% . patients SMD sans délétion 5q : 64% . selon IWG 2006 : NS (p = 0.1) . patients SMD avec délétion 5q : 39% . patients SMD sans délétion 5q : 52% Durée moyenne de réponse (avec vs sans délétion 5 q): . selon IWG 2000 : 14 vs 25 mois p = 0.019 . selon IWG 2006 : 13 vs 27 mois p = 0.003 - <u>Patients traités par thalidomide</u> : Réponse érythroïde selon IGW 2000 : . patients avec délétion 5q : n = 24/120 (37%) Réponse majeure : 20% Réponse mineure : 17% Durée moyenne de réponse : 9.5 mois 96/297 patients sans délétion 5q ont été traités par thalidomide : . patients sans délétion 5q : 32% (IgW 2000), 24% (IGW 2006) Réponse majeure : 18% Réponse mineure : 14% Versus patients avec délétion 5q : NS Durée moyenne de réponse des patients avec délétion 5q : 9 mois versus patients sans délétion 5q : NS
Kasper (2002)	Revue de 6 articles N = 361 EPO (époétine alfa ou bêta) + G-CSF ou GM-CSF	Réponse érythroïde : . 41 % (n = 207 patients traités par EPO + G-CSF) et 26 % (n= 154 patients traités par EPO + GM-CSF) EPO + G-CSF : AR : 45% ; ARSC: 47% ; AREB : 38% ; AREBT : 17% EPO + GM-CSF AR : 30% ; ARSC : 29% ; AREB : 16% ; AREBT : 0%			
Stein (2005)	Revue	Réponse érythroïde - Epoétine (époétine alfa ou bêta) seule (40 000UI/sem) : 16% - EPO + G-CSF : 36% - Patients nécessitant ≥ 2 transfusions/mois : probabilité plus faible de répondre - Concentration de EPOs : faible influence sur le taux de réponse			

AR : anémie réfractaire
AREBT : anémie réfractaire avec un excès de blastes en transformation
AREB1 : anémie réfractaire avec un excès de blastes type I
AREB2 : anémie réfractaire avec un excès de blastes type 2
ARSC : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

IPSS : International Prognostic Scoring System
IWGc : international working group criteria
SMD : syndrome myélodysplasique
EPOs : érythropoïétine sérique
LMC : leucémie myéloïde chronique

GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor
FACT-An : functional assessment of cancer therapy-anemia
IMRAW : International MDS Risk Analysis Workshop
QdV: qualité de vie
LAM : leucémie aiguë myélonlastique

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1995.

1. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007 Oct;12(10):1264-73
2. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, Secondo V, Spriano M, Timitilli S, Ghio R. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol*. 2006 Mar;85(3):174-80. Epub 2006 Jan 12
3. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2006 Apr;30(4):385-8.
4. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):574-82..
5. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):803-11.
6. Ferrero D, Darbesio A, Giai V, Genuardi M, Dellacasa CM, Sorasio R, Bertini M, Boccadoro M. Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2008 Nov 19
7. Itzykson R, Ayari S, Vassilief D, Berger E, Slama B, Vey N, Suarez F, Beyne-Rauzy O, Guerci A, Cheze S, Thomas X, Stamatoullas A, Gardembas M, Bauduer F, Kolb A, Chaury MC, Legros L, Damaj G, Chermat F, Dreyfus F, Fenaux P, Ades L; Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Is there a role for all-trans retinoic acid in combination with recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes? A report on 59 cases. *Leukemia*. 2009 Apr;23(4):673-8.
8. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Oberg G, Porwit-MacDonald A, Rådlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winquist I, Wisloff F; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1037-46
9. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3607-13.
10. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasseem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res*. 2008 Jul;32(7):1049-53..
11. Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Sep;128(9):497-502. Epub 2002 Aug 27
12. Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma*. 2003 Aug;4 Suppl 1:S36-40 Comment in: *Clin Lymphoma*. 2005 Jun;6(1):52-5.
13. Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008 Mar;22(2):75-91.
14. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):433-8

Groupe de travail

Pr François DREYFUS, hématologue, Paris (GFM)
Dr Marianne DE MONTALEMBERT, pédiatre, Paris
Pr Pierre FENAUX, hématologue, Paris (GFM)
Pr Frédéric GALACTEROS, hématologue, Paris
GFM : Groupe Français des Myélodysplasies

Dr Damaj GANDHI, hématologue, Amiens
Pr Christian RICHE, pharmacovigilant, Brest
Dr Laurent SUTTON, hématologue, Paris
Pr Norbert VEY, hématologue, Marseille (GFM)

Groupe de lecture

Dr Odile BEYNE-RAUZY, interniste, Toulouse
Dr Agnès GUERCI-BRESLER, hématologue, Nancy
Dr Stéphane CHEZE, hématologue, Caen
Dr Thomas PREBET, hématologue, Marseille
Pr Christian ROSE, hématologue, Lille
Pr Mathilde HUNAUULT-BERGER, hématologue,
Angers

Dr Borhane SLAMA, généraliste, Avignon
Dr Emmanuel GYAN, hématologue, Tours
Dr Benoit DE RENZIS, hématologue, Clermont-Ferrand
Dr Asparia STAMATOULLAS-BASTARD,
hématologue, Rouen
Dr Claude GARDIN, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des
HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien,
représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier,
représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine,
pharmacien, représentante de la Juste prescription de
l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL
Lyon
Pr RICHIÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 25 juin 2009 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007 Oct;12(10):1264-73

OBJECTIVE: The objective was to assess the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins (ESPs) in anemia of myelodysplastic syndrome (MDS). **METHOD:** A systematic review and meta-analysis was conducted covering English-language studies published from 1980 to December 2005. **RESULTS:** Fifty-nine studies qualified: five controlled trials (n = 354), all epoetin versus control (EvC); 51 epoetin single-arm studies (n = 1,650); and three darbepoetin single-arm studies (n = 102). In the EvC studies, epoetin patients demonstrated a significant advantage over controls in terms of hemoglobin (Hb) response (odds ratio, 5.2; 95% confidence interval, 2.5-10.8). Hb response was 48.1% in single-arm darbepoetin studies, 32.1% in epoetin single-arm studies, and 27.3% in EvC studies. Major Hb response averaged 38.8% in darbepoetin studies, 24.5% in epoetin single-arm studies, and 11.4% in EvC studies. Stratified analyses suggest that lower baseline erythropoietin levels, longer treatment durations, and concurrent iron may be associated with greater Hb response to ESPs. None of the analyzable predictors of Hb response (gender, baseline Hb, ESP type, and ESP duration) were significant in meta-regression analyses. In the few studies with quality-of-life measures, ESP groups attained a pre-post change (Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue) that exceeded minimum clinically important differences. Selected adverse event rates did not differ between the epoetin and darbepoetin groups. **CONCLUSION:** Published studies suggest that ESPs are efficacious in anemia of MDS. Hb response appears higher in darbepoetin patients than in epoetin patients, and safety appears comparable, but darbepoetin data are sparse, and there are as yet no direct comparison studies.

Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Nilsson-Ehle H, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Oberg G, Osterborg A, Ost A. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998 Jul 1;92(1):68-75.

Treatment with erythropoietin (epo) may improve the anemia of myelodysplastic syndromes (MDS) in approximately 20% of patients. Previous studies have suggested that treatment with the combination of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and epo may increase this response rate. In the present phase II study, patients with MDS and anemia were randomized to treatment with G-CSF + epo according to one of two alternatives; arm A starting with G-CSF for 4 weeks followed by the combination for 12 weeks, and arm B starting

with epo for 8 weeks followed by the combination for 10 weeks. Fifty evaluable patients (10 refractory anemia [RA], 13 refractory anemia with ring sideroblasts [RARS], and 27 refractory anemia with excess blasts [RAEB]) were included in the study, three were evaluable only for epo as monotherapy and 47 for the combined treatment. The overall response rate to G-CSF + epo was 38%, which is identical to that in our previous study. The response rates for patients with RA, RARS, and RAEB were 20%, 46%, and 37%, respectively. Response rates were identical in the two treatment groups indicating that an initial treatment with G-CSF was not necessary for a response to the combination. Nine patients in arm B showed a response to the combined treatment, but only three of these responded to epo alone. This suggests a synergistic effect *in vivo* by G-CSF + epo. A long-term follow-up was made on 71 evaluable patients from both the present and the preceding Scandinavian study on G-CSF + epo. Median survival was 26 months, and the overall risk of leukemic transformation during a median follow-up of 43 months was 28%. Twenty patients entered long-term maintenance treatment and showed a median duration of response of 24 months. The international prognostic scoring system (IPSS) was effective to predict survival, leukemic transformation, and to a lesser extent, duration of response, but had no impact on primary response rates.

Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, Secondo V, Spriano M, Timitilli S, Ghio R. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol.* 2006 Mar;85(3):174-80. Epub 2006 Jan 12

Haemopoietic growth factors (HGF), i.e. erythropoietin [recombinant human erythropoietin (rHEPO)] or granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), alone or in combination, have largely been used to treat anemia in myelodysplastic syndromes (MDS), but whether combined rHEPO and G-CSF is really superior to rHEPO alone is still under debate. In particular, randomized studies comparing front-line rHEPO vs rHEPO+G-CSF are still lacking. The aim of this study was to compare the effects of "standard" doses of rHEPO with the combination of rHEPO and G-CSF in the treatment of anemic patients with low-risk MDS in a prospective randomized trial. Anemic patients with low-risk MDS were randomly assigned to receive either rHEPO (10,000 IU s.c. three times a week) or the same dosage of rHEPO+G-CSF (300 µg s.c. twice a week) for a minimum of 8 weeks. Patients who were unresponsive to rHEPO were offered the combination therapy for another 8 weeks, whereas non-responders to rHEPO+G-CSF were considered "off study". Responders continued the treatment indefinitely. Both haematological response and changes in quality-of-life (QoL) scores (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia) were recorded and evaluated. Thirty consecutive patients [10 refractory anemia (RA), 5 RA with ringed sideroblasts, 7 refractory cytopenia with multilineage dysplasia, 5 RA with less than 10% blasts and 3 5q-syndrome] were enrolled in the study. All of them (15 in the rHEPO arm and 15 in the rHEPO+G-CSF arm) were evaluable after the first 8 weeks of treatment. Erythroid response was observed in 6/15 (40%) patients in the rHEPO arm and in 11/15 (73.3%) patients in the rHEPO+G-CSF arm. In 4/9 (44.4%) patients who were unresponsive to rHEPO, the addition of G-CSF induced erythroid response at 16 weeks. No relevant adverse effects were recorded for either treatment in any of the study patients. Erythroid response to HGF was associated with a relevant improvement in QoL. Twenty responders continued the treatment. Afterwards, 8/20 (40%) discontinued therapy because of the following: losing response (2), progression to high-risk MDS (3) and death due to other causes (3). The remaining 12 are still responding and continuing treatment, with a median follow-up of 28 months. Progression to acute leukemia was cumulatively observed in 4/30 (13.3%) patients (2 in each arm). Although our data were obtained from a relatively small cohort of patients, they indicate that the rHEPO+G-CSF treatment is more effective than rHEPO alone for correcting anemia in low-risk MDS patients and for making a relevant improvement in their QoL.

Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2006 Apr;30(4):385-8.

We investigated the therapeutic activity of recombinant erythropoietin (r-EPO) in association with thalidomide in 30 patients with myelodysplastic syndromes (MDS), previously treated with r-EPO (n.15, group A) or thalidomide (n.15, group B) as single agents, respectively, without any significant benefit on their anemia. Four patients of group A and three of group B (23.3%) achieved an erythroid response, according to International Working Group (IWG) criteria. After 12 weeks, responders of group A continued with thalidomide alone, those of group B with r-EPO alone. All responses were maintained, thus suggesting they were likely due to the second drug adjuncted (thalidomide for group A and r-EPO for group B), rather than to a combined effect. Our results do not support the hypothesis of a synergistic activity for the association of r-EPO and thalidomide on anemia of MDS. It seems, instead, that two populations of patients can be identified, according to their sensitivity to r-EPO or, alternatively, to thalidomide.

Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des

Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):574-82. Epub 2007 Oct 16.

We analyzed prognostic factors of response, response duration, and possible impact on survival of epoetin alpha, epoetin beta, or darbepoetin alpha (DAR) with or without granulocyte colony-stimulating factor in 403 myelodysplastic syndrome (MDS) patients. Sixty-two percent (40% major and 22% minor) and 50% erythroid responses were seen, and median response duration was 20 and 24 months according to IWG 2000 and 2006 criteria, respectively. Significantly higher response rates were observed with less than 10% blasts, low and int-1 International Prognostic Scoring System (IPSS), red blood cell transfusion independence, serum EPO level less than 200 IU/L, and, with IWG 2006 criteria only, shorter interval between diagnosis and treatment. Significantly longer response duration was associated with major response (IWG 2000 criteria), IPSS low to INT-1, blasts less than 5%, and absence of multilineage dysplasia. Minor responses according to IWG 2000 were reclassified as "nonresponders" or "responders" according to IWG 2006 criteria. However, among those IWG 2000 minor responders, response duration did not differ between IWG 2006 responders and nonresponders. Multivariate adjusted comparisons of survival between our cohort and the untreated MDS cohort used to design IPSS showed similar rate of progression to acute myeloid leukemia in both cohorts, but significantly better overall survival in our cohort, suggesting that epoetin or DAR treatment may have a favorable survival impact in MDS.

Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):803-11.

We report long-term results of treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) with erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A total of 129 patients were followed up 45 months after last inclusion in the Nordic MDS Group studies. Erythroid response rate was 39% and median response duration 23 months (range, 3-116 months or more). Complete responders showed longer response duration than partial responders (29 versus 12 months, $P = .006$). The International Prognostic Scoring System (IPSS) groups Low/Intermediate-1 (Low/Int-1) had longer response duration than Int-2/High (25 versus 7 months, $P = .002$). The time until 25% developed acute myeloid leukemia (AML) was longer in the good and intermediate predictive groups for erythroid response compared with the poor predictive group (52 versus 13 months, $P = .008$). Only 1 of 20 long-term responders developed AML. We assessed the effect on long-term outcome by comparing treated patients with untreated patients selected from the IPSS database using multivariate Cox regression, adjusting for major prognostic variables. There was no difference in survival (odds ratio [OR], 0.9; 95% confidence interval [CI], 0.7-1.2; $P = .55$) or risk of AML evolution (OR, 1.3; 95% CI, 0.7-2.2; $P = .40$) between treated and untreated patients. Patients with high/intermediate probability of response and with IPSS Low/Int-1 show frequent and durable responses without adverse effects on outcome, while other patients should not be considered candidates for this treatment.

Ferrero D, Darbesio A, Gai V, Genuardi M, Dellacasa CM, Sorasio R, Bertini M, Boccadoro M. Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]

The efficacy of human recombinant erythropoietin (rEPO) in myelodysplastic syndromes (MDS) has generally been best in untransfused patients with 'refractory anaemia' according to the World Health Organization (WHO). We treated 63 MDS patients [excluding refractory anaemia with excess blasts, type 2 (RAEB2)] with a previously tested combination of 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 +/- 6-thioguanine in addition to rEPO. Most patients were categorized as refractory cytopenia with multilineage dysplasia and RAEB1, with intermediate 1 International Prognostic Scoring System (IPSS) score; all had Hb <95 g/l, and 70% required regular erythrocyte transfusions. Treatment was well tolerated, and erythroid response rate according to new International Working Group criteria was 60%: 50% in RAEB1 and 64% in non-RAEB patients ($P = 0.383$). Response rate was not affected by transfusion requirement (63%; 58% in untransfused), IPSS and WHO Prognostic Scoring System scores, and weekly rEPO dosage (30-50 000 U vs. 80 000 U). Median response duration was 16 months. Median survival reached 14 months for RAEB1 and 55 months for non-RAEB patients, with a significant difference in the latter between responders and non-responders (median 82 months vs. 44 months; $P = 0.036$). Our combined therapy, independent of rEPO dosage, achieved in patients with unfavourable response predictors, a rate of anaemia improvement comparable to the best obtained in lower risk patients by high-dose rEPO.

Itzykson R, Ayari S, Vassilief D, Berger E, Slama B, Vey N, Suarez F, Beyne-Rauzy O, Guerci A, Cheze S, Thomas X, Stamatoullas A, Gardembas M, Bauduer F, Kolb A, Chaury MC, Legros L, Damaj G, Chermat F, Dreyfus F, Fenaux P, Ades L; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Is there a role for all-trans retinoic acid in combination with recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes? A report on 59 cases. *Leukemia*. 2009 Apr;23(4):673-8.

Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) remain the first-line treatment of anemia in lower risk myelodysplastic syndromes (MDS) without 5q deletion. A preliminary report suggested that adding all-trans retinoic acid (ATRA) to ESAs may improve their erythroid response, particularly in patients with high endogenous erythropoietin (EPO) level, and may improve other cytopenias. We conducted a prospective multicenter study of EPO-beta and ATRA in anemic MDS patients with marrow blasts <10% and either previous ESA failure or relapse, endogenous EPO >500 U/l or other cytopenia(s) (absolute neutrophilic count <1.0 G/l or platelets <50 G/l). A total of 59 patients were evaluable after 12 weeks of treatment. The erythroid response rates according to IWG 2000 and 2006 criteria, respectively, were as follows: overall: 49 and 36%; patients with previous ESA failure (n=28): 43 and 32%; patients with endogenous EPO >500 U/l (n=18): 11 and 19%; patients transfused >2 red blood cells units/month (n=28) 43 and 39%. Only one neutrophil, but no platelet response, and no major side effect were observed. EPO-beta-ATRA combination appears a possible therapeutic option in anemia of MDS having failed an ESA alone, but not in patients with high endogenous EPO level, and does not improve neutropenia and thrombocytopenia.

Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Oberg G, Porwit-MacDonald A, Rådlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winquist I, Wisloff F; Scandinavian MDS Group.

A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):1037-46

We have published previously a prototype of a decision model for anaemic patients with myelodysplastic syndromes (MDS), in which transfusion need and serum erythropoietin (S-Epo) were used to define three groups with different probabilities of erythroid response to treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) + Epo. S-Epo \leq 500 U/l and a transfusion need of < 2 units/month predicted a high probability of response to treatment, S-Epo > 500 U/l and \geq 2 units/month for a poor response, whereas the presence of only one negative prognostic marker predicted an intermediate response. A total of 53 patients from a prospective study were included in our evaluation sample. Patients with good or intermediate probability of response were treated with G-CSF + Epo. The overall response rate was 42% with 28.3% achieving a complete and 13.2% a partial response to treatment. The response rates were 61% and 14% in the good and intermediate predictive groups respectively. The model retained a significant predictive value in the evaluation sample ($P < 0.001$). Median duration of response was 23 months. Scores for global health and quality of life (QOL) were significantly lower in MDS patients than in a reference population, and fatigue and dyspnoea was significantly more prominent. Global QOL improved in patients responding to treatment ($P = 0.01$). The validated decision model defined a subgroup of patients with a response rate of 61% (95% confidence interval 48-74%) to treatment with G-CSF + Epo. The majority of these patients have shown complete and durable responses.

Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3607-13. Epub 2008 Jun 16.

PURPOSE: To assess the effect of erythropoietin (EPO) plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatment on survival and leukemic transformation in myelodysplastic syndrome (MDS). **PATIENTS AND METHODS:** We compared the long-term outcome of patients with MDS treated with EPO plus G-CSF (n = 121) with untreated patients (n = 237) with MDS using multivariate Cox regression with delayed entry, for the first time adjusting for all major prognostic variables (WHO classification, karyotype, cytopenias, level of transfusion-need, age, and sex). **RESULTS:** The erythroid response rate to EPO plus G-CSF was 39%, and the median response duration 23 months (range, 3 to 116+). In the multivariate analysis, treatment was associated with improved overall survival (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.44 to 0.83; $P = .002$). Interestingly, this positive association was primarily observed in patients requiring fewer than 2 units of RBCs per month. Treatment was not linked to the rate of acute myeloid leukemia in any defined subgroup, including patients with an increase of marrow blasts or an unfavorable karyotype. **CONCLUSION:** The inherent risk of leukemic evolution in MDS makes the current investigation highly relevant, in light of the recent reports of potential negative effects of EPO treatment on outcome in patients with cancer. We conclude that treatment of anemia in MDS with EPO plus G-CSF may have a positive impact on outcome in patients with no or low transfusion need, while not affecting the risk of leukemic transformation.

Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide.

Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasseem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *Leuk Res.* 2008 Jul;32(7):1049-53. Epub 2008 Jan 11.

Anemia in MDS with 5q deletion was generally considered, until the advent of lenalidomide, unresponsive to available treatments. We analyzed erythroid response to erythropoietin (EPO) or darbepoetin (DAR) and thalidomide in MDS with 5q deletion treated by French centers (GFM) and in whom karyotype was successfully performed. Of 345 patients treated with EPO or DAR+/-G-CSF, 48 had 5q deletion. The response rate was 46% (31% major, 15% minor) according to International Working Group (IWG) 2000 criteria versus 64% in patients without 5q deletion ($p=0.03$). According to IWG 2006 criteria, the response rate in patients with 5q deletion was 39% versus 52% in patients without 5q deletion ($p=0.10$). Mean duration of response was 14 months versus 25 months (IWG 2000) and 13 months versus 27 months (IWG 2006) in 5q deletion and non-5q deletion patients ($p=0.019$ and 0.003 , respectively). Of 120 MDS treated with thalidomide, all of whom had successful cytogenetic analysis, 37% of the 24 patients with 5q deletion responded (IWG 2000 criteria, 20% major, 17% minor) with a mean duration of 9.5 months, versus 32% (18% major, 14% minor) in MDS without 5q deletion and a mean response duration of 9 months ($p=NS$). Our results confirm that response rates to EPO or DAR and thalidomide are clearly inferior to those obtained with lenalidomide.

Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002 Sep;128(9):497-502. Epub 2002 Aug 27

PURPOSE: Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of hemopoietic progenitor cell disorders, and patients with MDS regularly develop anemia and frequently become transfusion-dependent. Treatment with erythropoietin (EPO) has been tried to correct anemia with only limited success with response rates ranging from 16% to 25%. However, it is becoming evident that the generally rather low response rate of EPO in patients with MDS will be improved by the combination of EPO with either G-CSF or GM-CSF. **METHOD:** Here, we analyzed the results from the literature (six papers and one abstract using EPO plus G-CSF, and seven papers using EPO plus GM-CSF). **RESULTS:** Among all trials the cytokine dose and schedule varied, and the response criteria were not uniform. The average response rate for improving anemia was 41% in 207 patients treated with EPO and G-CSF, and 26% in 154 patients treated with EPO and GM-CSF. There were higher response rates for refractory anemia (RA) (45%), ringed sideroblasts (RARS) (47%), and excess of blasts (RAEB) (38%) compared with blasts in transformation (RAEBT) (17%) for the treatment with EPO plus G-CSF. The corresponding response rates for treatment with EPO plus GM-CSF were 30% (RA), 29% (RARS), 16% (RAEB), and 0% (RAEBT), respectively. Prolonged administration even showed a higher increment in the response rates. **CONCLUSION:** In conclusion, the combination of EPO with G-CSF is probably superior to EPO plus GM-CSF. There seems to be a positive correlation between the duration of cytokine treatment and response rates, and higher response rates in early MDS stages compared to advanced entities. However, controlled studies are mandatory to evaluate the role of the combined cytokine treatment in patients with MDS.

Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma.* 2003 Aug;4 Suppl 1:S36-40 Comment in: *Clin Lymphoma.* 2005 Jun;6(1):52-5.

Although erythropoietin (EPO) deficiency is not responsible for the anemia of myelodysplasia, pharmacologic doses of recombinant human EPO (rHuEPO, epoetin alfa) and epoetin beta have been studied extensively as treatment of anemia in myelodysplastic syndrome (MDS). When an epoetin is used as a single growth factor in patients with MDS, clinically meaningful responses occur in only a small minority of patients (16%). Patients who are transfusion-dependent are less likely to respond than patients who are transfusion-independent. Serum EPO level has a weak association with response rate and cannot be used to select or exclude patients from empirical trials of epoetins. The dose schedule commonly used as initial treatment 40,000 U/week, is consistent with clinical observations, but an optimal dose schedule has not been determined. The combination of an epoetin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) produces a higher erythroid response rate (36%) than the regimen of epoetin alone, but we have found no randomized trial data to support this point. However, the design of the clinical trials, which included adding G-CSF after epoetin alone had failed, supports the hypothesis that combined use of growth factors, rather than just higher doses of epoetin, is responsible for the high response rate observed with the combination of epoetin and G-CSF. Unfortunately, as in the case of epoetin alone, patients who are transfusion-dependent ($>$ or $=$ 2 U red blood cells/month) are less likely to respond to combined growth factor therapy. Although the ability of patients with MDS to show an erythroid response to epoetin is of biologic interest, because of high costs and the limited response rate in transfusion-dependent patients, epoetin therapy, with or without G-CSF, cannot be regarded as a definitive therapy for the anemia of MDS.

Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2008 Mar;22(2):75-91.

Treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) has evolved to encompass a broad spectrum of therapies aiming to inhibit apoptosis, promote hemopoiesis, and reduce proliferation of clonal immature cells. A small but expanding cohort of patients with MDS may be cured, but for the majority the aim of treatment is to prolong survival and to improve quality of life. Patients with low-risk MDS mainly suffer from the effects of severe anemia and an important therapeutic goal is to maintain acceptable hemoglobin levels by optimal transfusion regimens or by erythropoietin+/-granulocyte-colony-stimulating factor, which normalizes hemoglobin levels or abolish transfusion need in around 40% of patients. Lenalidomide has emerged as a drug of choice for patients with low-risk MDS and a 5q deletion, leading to complete erythroid response and cytogenetic remission in 2/3 of patients. A small cohort of younger patients may show excellent responses to anti-thymocyte globulin. Patients with more advanced disease may respond to treatment with the hypomethylating agents azacytidine and decitabine, who both have been shown to prolong time to leukemic transformation / death in MDS. In addition, there are several new agents under clinical investigation targeted to potential mechanisms of disease and progression in MDS. New therapeutic drug include inhibitors of angiogenesis, histone deacetylation, tyrosine kinases and farnesylation, as well as drugs interacting with apoptotic mechanisms. The role of these, alone and in combination with more established therapies will be discussed.

Mundle SD. Advances in erythropoietic growth factor therapy for myelodysplastic syndromes. Expert Opin Biol Ther. 2006 Nov;6(11):1099-104

Refractory anaemia associated with excessive intramedullary erythroid apoptosis and dysplasia is a major feature of myelodysplastic syndromes (MDS). Recombinant human erythropoietin (specifically, epoetin alfa [EPO]) has been used in the therapy of MDS for many years. Initially, the erythroid response rates were modest, as EPO was used in all subgroups of MDS patients without discretion. However, with increased sophistication in patient selection and response evaluation criteria, there has been a significant improvement in the response rates to EPO therapy. This review discusses the evolution of therapeutic strategies incorporating EPO for the treatment of MDS.

Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(3):433-8

The only combined effort between the American Society of Hematology (ASH) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in practice guideline development was in studying the use of erythropoietin in chemotherapy-related anemia and in myelodysplasia. This process began with an application to the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, now called the Agency for Healthcare Research and Quality, or AHRQ) jointly from ASH and ASCO. As part of a competitive review process, the topic was selected by the Agency for funding. Subsequently, as part of the Agency's Evidence-based Practice program, funding to conduct the review was awarded to the Evidence-based Practice Center of the Blue Cross/Blue Shield Technology Evaluation Center, which performed an extensive literature review using principals of evidence-based medicine and with input from representatives of ASH and ASCO. That evidence-based review was then shared with an ASH and ASCO guidelines committee funded by both organizations and made up of members from both organizations. The guideline was developed over a period of 2 1/2 years, culminating in simultaneous publication in both Blood and The Journal of Clinical Oncology in October 2002. This field is in flux and much of the guideline discussed potential future directions for research. Projected research topics include whether a hemoglobin level of 11g/dl as a clinical trigger point has clinical benefit; whether increasing hemoglobin levels greater than 12g/dL has clinical benefit; what role iron supplementation plays in erythropoietin treated patients; weekly versus more frequent dosing; and cost benefit analyses. Quality of life considerations are important, but the practice guideline committee felt that there was not enough data in this area to view it with the same importance as avoidance of transfusion or rises in hemoglobin value as therapeutic goals for patients being treated with erythropoietin.

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	<p>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : DARBEPOETIN ALFA</p> <p>NOM COMMERCIAL : ARANESP®</p> <p>LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LABORATOIRE AMGEN</p>	
 <p>HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</p>	<p>Version : 1 Date : juin 2010 Date de révision : Historique des modifications :</p>	<p>Condition de prescription : Liste I PIH d'une durée d'un an.</p>

I. Situations réglementaires (cf RCP)

Cf Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

II. Situation scientifiquement acceptable Protocole Temporaire de Traitement (PTT)

Syndrome myélodysplasique (SMD)

III. Situations non acceptables

Sans objet

Les situations ont été qualifiées en prenant en compte l'ensemble des données de la littérature. Cependant aucune étude n'ayant été réalisée avec Abseamed®, Binocrit® et Mircera®, le référentiel de bon usage ne peut les mentionner.

L'utilisation des érythropoïétines pour traiter l'anémie des patients témoins de Jéhova ne relève pas d'un PTT.

Situation temporairement acceptable

DARBEPOETIN ALFA (ARANESP®)

Syndrome myélodysplasique

1. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE TEMPORAIRE

Le protocole temporaire de traitement nécessite de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM. Il est nécessaire d'informer le patient que la prescription est faite hors-AMM sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Schéma d'administration

a- Critères d'éligibilité retenus sont :

- [Hb] < 10 g/dL ou besoins transfusionnels en globules rouges,
- IPSS* de bas risque 0 ou int-1,
- . Pour les cas exceptionnels où un caryotype médullaire ne peut être réalisé (IPSS non évaluable), le pourcentage de blastes médullaires devra être inférieur à 10%.

* Index Pronostique International des SMD

b- Dose

Aranesp® : 150-300 µg/semaine.

c- Durée du traitement

Les administrations sont à ajuster au taux d'hémoglobine si une bonne réponse est obtenue au bout de 12 semaines et à maintenir tant qu'il existe un bénéfice clinique et hématologique.

d- Cible

La cible d'hémoglobine recommandée est : [Hb] = 10-12 g/dL.

e- Ajustement de la posologie et interruption du traitement

Un hémogramme hebdomadaire de contrôle est nécessaire pendant les 12 premières semaines de traitement. Une réévaluation de l'efficacité du traitement se fera entre 4 et 8 semaines afin de réajuster les doses d'Aranesp® et de discuter l'association à du G-CSF en cas de non-réponse.

Si aucune réponse ou perte de la réponse (baisse de l'hémoglobine ou besoins transfusionnels) après 12 semaines de traitement, celui-ci devra être arrêté (selon IWG 2006)

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la darbepoétine alfa, à la rHuEPO ou à l'un des excipients.
- Hypertension artérielle mal contrôlée.

Sécurité d'emploi et mises en garde

➤ Généralités

La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Aranesp®. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en

place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections d'Aranesp®.

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.

L'absence de réponse au traitement par Aranesp® doit conduire rapidement à en rechercher les causes.

Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Aranesp®. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination d'Aranesp® et de la rHuEPO, Aranesp® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique.

Aranesp® doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme ou d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Aranesp®.

Un usage détourné d'Aranesp® chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

➤ **Erythroblastopénie**

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoétin alfa. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée.

Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoétine alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée.

➤ **Insuffisance rénale chronique**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé. Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dL (7,5 mmol/l). Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentées au delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines.

Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dL (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche.

La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Aranesp®. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Aranesp®, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration d'Aranesp® jusqu'à normalisation de la kaliémie.

➤ **Risque pro-tumoral**

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production de globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez les patients présentant une anémie associée à un cancer.

Par contre, plusieurs études suggèrent que l'érythropoïétine recombinante à forte dose n'augmente pas le risque de transformation en leucémie aigue myéloïde, et améliore plutôt la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel de l'anémie.

➤ **Patients cancéreux**

Dans certaines situations cliniques (cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, cancer du sein métastatique traité par chimiothérapie, maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie), la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique afin de minimiser les risques éventuels d'évènements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre Aranesp® et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoétin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.

Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte.

Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte.

Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer Aranesp® chez la femme qui allaite. Quand le traitement par Aranesp est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr ou sur les premières pages du Vidal).

Ce protocole temporaire de traitement est limité à une durée de 4 ans

2. ARGUMENTAIRE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies de la moelle osseuse qui affectent une, deux ou les trois lignées de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) avec production de cellules anormales appelées myélodysplasiques.

Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais).

L'effet des ASE dans les anémies associées à une myélodysplasie se mesure par la réponse érythroïde définie par une augmentation du taux d'hémoglobine.

La méta-analyse de Ross 2007 montre une réponse érythroïde d'environ 50%. Cette réponse est plus élevée chez les patients traités par darbepoétin alfa que ceux traités par époétine alfa ou époétine bêta. Cependant, la méta-analyse de Moyo 2008 ne montre pas de différence significative entre l'époétine alfa et la darbepoétin alfa ; de même les études rétrospectives de Patton 2006 et Giraldo 2006. La réponse érythroïde semble meilleure chez les patients naïfs de traitement par ASE.

Des études ouvertes comparatives d'environ 400 patients ont montré une réponse érythroïde meilleure chez les patients ne portant pas la délétion 5q (Kelaidi 2008) et une progression similaire vers la Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM) mais un taux de survie meilleur à 5 ans chez les patients traités par ASE versus non traités (Park 2008).

Le taux de réponse érythroïde des patients avec un taux d'EPOs < 500 U/L et transfusés, de 2 culots par mois ou moins est d'environ 60% ; si EPOs > 500 U/L et que le rythme transfusionnel est plus élevé, le taux de réponse est de 7% seulement.

Avant d'instaurer un traitement par Aranesp®, il est toutefois rappelé que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée. Une liste des essais en cours peut être consultée sur le site du Groupe Francophone des Myélodysplasies (<http://GFMgroup.org>) ou celui de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>). Il est également recommandé d'inclure ces patients dans le registre du GFM.

Cas particuliers

a- Neutropénie

Il n'est pas nécessaire d'associer le G-CSF d'emblée, ce d'autant que la neutropénie est rare d'emblée (< 5% des patients de faible risque) et généralement non symptomatique.

b- Thrombopénie

Il existe des cas exceptionnels, notamment décrits par Eva Hellström-Lindberg, de thrombopénies sous ASE, qui sont généralement accompagnées de splénomégalie faisant penser que le mécanisme provient probablement d'un hypersplénisme. L'administration sous-cutanée d'ASE n'est pas contre-indiquée chez les patients très thrombopéniques.

c- Traitement des patients ayant un SMD à haut risque en association avec des traitements cytoréducteurs ou hypométhylants

L'anémie des patients à haut risque est d'origine multiple. La plupart des agents déméthylants sont également inducteurs d'apoptose et donc provoquent une hypoplasie qui rend l'ASE peu efficace.

Pour les scores int-2, le taux de réponse est de l'ordre de 17% avec une durée d'action très courte. Il n'y a donc pas d'intérêt de traiter ces patients par ASE.

d- Non-réponse

En cas de non réponse, il n'est pas recommandé de changer de type d' ASE, mais de revoir la dose.

Effet d'Aranesp® dans le syndrome myélodysplasique

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Moyo (2008)	Méta-analyse de 30 études N = 1314 22 études avec EPO alfa : n = 925 8 études avec darbépoétin alfa : n = 389	Epoétine alfa : 30 000-80 000 UI/sem Darbepoétin alfa : 100-300 µg/sem		Réponse érythroïde selon IWG 2000	<u>Réponse érythroïde</u> - Epoétine (études IWG 2000) : 57.6% - Etudes non IWG : 31.6% P < 0.001 % de patients AR et ARSC + élevé dans les études IWG : p < 0.001 Epoétine alfa versus darbepoétin alfa : NS
Ross (2007)	Revue et méta-analyse des études publiées entre 1980 et 2005 : . 59 études dont - 5 contrôlées (N = 354) - 51 ouvertes avec époétine (N = 1650) : 32 études avec EPO alfa, 12 études avec époétine bêta et 12 études avec époétine (alfa ou bêta) - 3 ouvertes avec darbepoétin alfa (n = 102)				<u>Réponse érythroïde :</u> - Etudes ouvertes avec darbepoétin alfa : 48 % - Etudes ouvertes avec époétine ? : 32.1% - Etudes contrôlées avec époétine ? : 27.3% <u>Réponse érythroïde majeure :</u> - Darbepoétine : 38.8% - Epoétine : 24.5% - Etudes contrôlées : 11.4%
Park (2008)	Ouverte N = 403 IPSS bas ou int-1 [Hb] < 10 g/dL Nécessité de plus de 2 transfusions durant les 2 mois précédents l'inclusion 2^{ème} partie : Rétrospective N = 284 (bas ou int 1) comparés à 447 malades de la cohorte internationale IMRAW dont 225 ([Hb] < 10 g/dL) n'ayant reçu qu'un traitement de support sans EPO.	Epoétine alfa ou bêta 60 000 UI/ sem Darbepoétin alfa 300 µg/ sem	5 ans	Réponse érythroïde Durée médiane de réponse Impact sur la courbe de survie des EPO avec ou sans G-CSF	<u>Réponse érythroïde</u> à S12 (selon IWG 2000) : 62 % (50% selon IGW 2006) - 40% réponse majeure - 22% réponse mineure Durée médiane de réponse : 20 mois (24 mois selon IWG 2006) Réponses plus importantes : - AR avec taux de blastes < 10 % - IPSS bas à int-1 - patients sans besoin transfusionnel - EPOs < 200 IU/L Réponses significativement plus longues avec les réponses majeures (selon IWG 2000) : - IPSS bas ou int-1 - blastes < 5% - absence de dysplasie familiale multilignée Survie à 5 ans : p < 0.001 - cohorte française : 64 % - groupe IMRAW : 39 % Risque d'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique : NS - cohorte française : 12% - groupe IMRAW : 13%

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Mannone (2006)	Ouverte N = 62	Darbepoetin alfa forte dose: 300 µg/sem s.c. pdt 12 sem	40 sem	Réponse érythroïde selon IWG 2000	<u>Réponse érythroïde</u> à S12 : - réponse globale : 44/62 (71%) - réponse majeure : 34/62 (55%) - réponse mineure : 10/62 (16%) Maintien de la réponse pdt 40 sem en moy avec une dose moy de 300 µg/2 sem : - réponse globale : 36/46 (78%) - réponse majeure : 31/35 (88%) - réponse mineure : 5/11 (45%)
Stasi (2005)	Ouverte N = 53 bas risque ou int-1	Darbepoetin alfa : 150 µg/sem s.c. pdt 24 sem Si au bout de 12 sem pas de réponse érythroïde : dose augmentée : 300 µg/sem	10 mois en moyenn 9.4 mois	Réponse érythroïde [Hb] QdV	<u>Réponse érythroïde</u> : 45% (24/53) . réponse majeures avec 150 µg/sem de darbepoetin alfa : 21/24 . réponse mineure : 3/24 . 1 échec Réponse maintenue pendant le suivi : 17/24 Bonne tolérance ↑ [Hb] corrélée avec amélioration QdV : S
Musto (2005)	Ouverte N = 37 bas risque ou int-1	Darbepoetin alfa : 150 µg/sem s.c. pdt 12 sem	7-22 mois	Réponse érythroïde selon IWG 2000	<u>Réponse érythroïde</u> : 40.5% (15/37) - réponse majeure : 13/15 - réponse mineure : 2/15 Réponse maintenue pdt 7-22 mois : 13/15 répondeurs Traitement de substitution en fer : 1/15 Rechute à M4 : 1/15 Décès à M 5 : 1/15 (non lié au traitement)
Patton (2006)	Rétrospective N = 244	Patients traités antérieurement par époétine alfa (n=142) : - switch vers darbepoetin alfa 200 µg/2 sem (n = 80) - maintien époétine alfa (n = 62) Patients naïfs (n=102) : - darbepoetin alfa (n = 56) - époétine alfa (n = 46)		Réponse érythroïde selon IWG 2000	<u>Réponse érythroïde majeure</u> - patients antérieurement traités par EPO : . Darbepoetin alfa : 26% . Epoétine 17% NS - patients naïfs de traitement : . Darbepoetin alfa : 46% . Epoétine : 35% NS Taux de réponse totale : . Darbepoetin alfa : 76% . Epoétine : 42%
Girald (2006)	Rétrospective N = 69 . patients naïfs d'EPO : n = 34 . patients déjà traités : n = 35 AR : 39.5% ARSC : 46.9% AREB : 9.9%	Darbepoetin alfa : 75-300 µg/sem pdt 16 sem		% de réponse érythroïde : ↑ taux d'Hb	<u>Réponse érythroïde</u> 55% - réponse majeure : 30.4% - réponse mineure : 24.6% . patients naïfs d'EPO : 64.7% . patients déjà traités par EPO : 45.7%
Kelaidi (2008)	Rétrospective, comparative N = 48 Patients avec délétion 5q versus n = 297 patients MDS avec une délétion 5q et versus patients 5q	EPO (époétine alfa ou bêta) ou darbepoetin alfa + G-CSF Patients traités par thalidomide : n = 120		Réponse érythroïde selon IWG 2000 et 2006 Durée moyenne de réponse	- Patients traités par EPO + G-CSF : Réponse érythroïde . selon IWG 2000 : S (p = 0.03) . patients SMD avec délétion 5q : 46% réponse majeure : 31% réponse mineure : 15% . patients SMD sans délétion 5q : 64% . selon IWG 2006 : NS (p = 0.1) . patients SMD avec délétion 5q : 39% . patients SMD sans délétion 5q : 52% Durée moyenne de réponse (avec délétion 5q vs sans délétion 5q):

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	traités par thalidomide n = 24 IPPS bas risque à int-1 : 73% de patients MDS avec délétion 5q versus 88% patients MDS sans délétion 5q				. selon IWG 2000 : 14 vs 25 mois p = 0.019 . selon IWG 2006 : 13 vs 27 mois p = 0.003 - Patients traités par thalidomide : Réponse érythroïde selon IGW 2000 : . patients avec délétion 5q : n = 24/120 (37%) Réponse majeure : 20% Réponse mineure : 17% Durée moyenne de réponse : 9.5 mois 96/297 patients sans délétion 5q ont été traités par thalidomide : . patients sans délétion 5q: 32% (IGW 2000), 24% (IGW 2006) Réponse majeure : 18% Réponse mineure : 14% versus patients avec délétion 5q : NS Durée moyenne de réponse des patients avec délétion 5q : 9 mois versus patients sans délétion 5q : NS

AR : anémie réfractaire
 AREBT : anémie réfractaire avec un excès de blastes en transformation
 AREBI : anémie réfractaire avec un excès de blastes type I
 AREB2 : anémie réfractaire avec un excès de blastes type 2

ARSC : anémie réfractaire avec sidérobastes en couronne
 IPSS : International Prognostic Scoring System
 IWG : international working group criteria
 SMD : syndrome myélodysplasique
 sEPO : érythropoïétine sérique

LMC : leucémie myéloïde chronique
 GM-GSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor
 FACT-An : functional assessment of cancer therapy-anemia
 IMRAW : International MDS Risk Analysis Workshop
 QdV : qualité de vie

Bibliographie

Les référentiels de la Juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1995.

1. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008 Jul;87(7):527-36. Epub 2008 Mar 20.
2. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2007 Oct;12(10):1264-73
3. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):574-82. Epub 2007 Oct 16.
4. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilief D, Ades L, Park S, Vaultier S, Hamza F, Beyne-rauzy MO, Cheze S, Giraudier S, Agape P, Legros L, Voillat L, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Français des Myélodysplasies. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol.* 2006 Jun;133(5):513-9
5. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Scalzulli PR, La Sala A, Campioni D, Ghio R, Cascavilla N, Carella AM. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2005 Jan;128(2):204-9.
6. Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncol.* 2005 Nov-Dec;3(6):419-26. Erratum in: *J Support Oncol.* 2006 Mar;4(3):107.

7. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, Navarro P, Bénédict P, Gasquet JA; Aranesp in Myelodysplastic Syndromes (ARM) Study Group. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2807-16
8. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasseem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res*. 2008 Jul;32(7):1049-53..
9. Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008 Mar;22(2):75-91.
10. Mundle SD. Advances in erythropoietic growth factor therapy for myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Nov;6(11):1099-104
11. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):433-8

Groupe de travail

Pr François DREYFUS, hématologue, Paris (GFM)
Dr Marianne DE MONTALEMBERT, pédiatre, Paris
Pr Pierre FENAU, hématologue, Paris (GFM)
Pr Frédéric GALACTEROS, hématologue, Paris

Dr Damaj GANDHI, hématologue, Amiens
Pr Christian RICHE, pharmacovigilant, Brest
Dr Laurent SUTTON, hématologue, Paris
Pr Norbert VEY, hématologue, Marseille (GFM)

GFM : Groupe Français des Myélodysplasies

Groupe de lecture

Dr Odile BEYNE-RAUZY, interniste, Toulouse
Dr Agnès GUERCI-BRESLER, hématologue, Nancy
Dr Stéphane CHEZE, hématologue, Caen
Dr Thomas PREBET, hématologue, Marseille
Pr Christian ROSE, hématologue, Lille
Pr Mathilde HUNAULT-BERGER, hématologue, Angers

Dr Borhane SLAMA, généraliste, Avignon
Dr Emmanuel GYAN, hématologue, Tours
Dr Benoit DE RENZIS, hématologue, Clermont-Ferrand
Dr Asparia STAMATOULLAS-BASTARD, hématologue, Rouen
Dr Claude GARDIN, hématologue, Paris

Comité de qualification

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr AULAGNER Gilles, pharmacien, représentant des HCL, Lyon
Mme BONGRAND Marie-Claude, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU, Marseille
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr CHASSANY Olivier, méthodologiste, Paris
Mme FAUCHER-GRASSIN Joëlle, pharmacien, représentante des Pharmaciens de CHU Poitiers
Pr LAVILLE Maurice, praticien hospitalier, représentant des HCL, Lyon

Mme MONTAGNIER-PETRISSANS Catherine, pharmacien, représentante de la Juste prescription de l'AP-HP, Paris
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Mme PIVOT, pharmacien, représentante des HCL Lyon
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
M. ROPERS Jacques, Afssaps
Pr VICAUT Eric, médecin de santé publique, Paris

La Commission d'AMM du 25 juin 2009 présidée par le Pr Daniel VITTECOQ n'a pas émis d'objection à ce référentiel, qui a également été visé par la Commission de la transparence de la HAS, présidée par le Pr Gilles BOUVENOT.

Résumés-abstracts

Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008Jul;87(7):527-36. Epub 2008 Mar 20.

The present meta-analysis was undertaken to (1) assess erythroid response rates in myelodysplastic syndromes (MDS) patients treated with epoetin alfa as a monotherapy, (2) gain further insights into predictors of response rates, and (3) compare the erythroid response rates observed with epoetin alfa and darbepoetin alfa. A systematic review of studies from 1990 to 2006 in MDS patients treated with epoetin alfa or darbepoetin alfa was performed and yielded 30 studies evaluating a total of 1,314 patients (epoetin alfa: 22 studies, 925 patients; darbepoetin alfa: eight studies, 389 patients). Pooled estimates of erythroid response rates, stratified by the International Working Group criteria (IWGc) and treatment group, were calculated using random-effects meta-analysis methods.

Univariate meta-regression analyses were further conducted to identify study characteristics associated with erythroid response rate. The pooled estimate of erythroid response rate was significantly higher for epoetin alfa IWGc studies (57.6%) as compared to non-IWGc studies (31.6%; $p < 0.001$). Study factors predictive of higher response rate in the epoetin alfa IWGc studies included higher proportion of patients with RA/RARS ($p < 0.001$), lower mean baseline serum erythropoietin level ($p = 0.007$), and fixed dosing regimen ($p < 0.001$). There was no significant difference in the pooled erythroid response rates between the two agents (epoetin alfa: 57.6% vs. darbepoetin alfa: 59.4%; $p = 0.828$). The current study reported significantly higher erythroid response rates predominantly in the more recent studies that primarily utilized IWGc to define response. With the use of standardized patient selection and response evaluation methods, epoetin alfa and darbepoetin alfa yielded comparable erythroid response rates in MDS patients.

Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007 Oct;12(10):1264-73

OBJECTIVE: The objective was to assess the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins (ESPs) in anemia of myelodysplastic syndrome (MDS). **METHOD:** A systematic review and meta-analysis was conducted covering English-language studies published from 1980 to December 2005. **RESULTS:** Fifty-nine studies qualified: five controlled trials ($n = 354$), all epoetin versus control (EvC); 51 epoetin single-arm studies ($n = 1,650$); and three darbepoetin single-arm studies ($n = 102$). In the EvC studies, epoetin patients demonstrated a significant advantage over controls in terms of hemoglobin (Hb) response (odds ratio, 5.2; 95% confidence interval, 2.5-10.8). Hb response was 48.1% in single-arm darbepoetin studies, 32.1% in epoetin single-arm studies, and 27.3% in EvC studies. Major Hb response averaged 38.8% in darbepoetin studies, 24.5% in epoetin single-arm studies, and 11.4% in EvC studies. Stratified analyses suggest that lower baseline erythropoietin levels, longer treatment durations, and concurrent iron may be associated with greater Hb response to ESPs. None of the analyzable predictors of Hb response (gender, baseline Hb, ESP type, and ESP duration) were significant in meta-regression analyses. In the few studies with quality-of-life measures, ESP groups attained a pre-post change (Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue) that exceeded minimum clinically important differences. Selected adverse event rates did not differ between the epoetin and darbepoetin groups. **CONCLUSION:** Published studies suggest that ESPs are efficacious in anemia of MDS. Hb response appears higher in darbepoetin patients than in epoetin patients, and safety appears comparable, but darbepoetin data are sparse, and there are as yet no direct comparison studies.

Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S, Mahé B, Ferrant A, Ravoet C, Escoffre-Barbe M, Adès L, Vey N, Aljasseem L, Stamatoullas A, Mannone L, Dombret H, Bourgeois K, Greenberg P, Fenaux P, Dreyfus F; GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):574-82. Epub 2007 Oct 16.

We analyzed prognostic factors of response, response duration, and possible impact on survival of epoetin alpha, epoetin beta, or darbepoetin alpha (DAR) with or without granulocyte colony-stimulating factor in 403 myelodysplastic syndrome (MDS) patients. Sixty-two percent (40% major and 22% minor) and 50% erythroid responses were seen, and median response duration was 20 and 24 months according to IWG 2000 and 2006 criteria, respectively. Significantly higher response rates were observed with less than 10% blasts, low and int-1 International Prognostic Scoring System (IPSS), red blood cell transfusion independence, serum EPO level less than 200 IU/L, and, with IWG 2006 criteria only, shorter interval between diagnosis and treatment. Significantly longer response duration was associated with major response (IWG 2000 criteria), IPSS low to INT-1, blasts less than 5%, and absence of multilineage dysplasia. Minor responses according to IWG 2000 were reclassified as "nonresponders" or "responders" according to IWG 2006 criteria. However, among those IWG 2000 minor responders, response duration did not differ between IWG 2006 responders and nonresponders. Multivariate adjusted comparisons of survival between our cohort and the untreated MDS cohort used to design IPSS showed similar rate of progression to acute myeloid leukemia in both cohorts, but significantly better overall survival in our cohort, suggesting that epoetin or DAR treatment may have a favorable survival impact in MDS.

Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilief D, Ades L, Park S, Vaultier S, Hamza F, Beyne-rauzy MO, Cheze S, Giraudier S, Agape P, Legros L, Voillat L, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francais des Myelodysplasies. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(5):513-9

An open-label, phase II non-randomised trial was conducted with darbepoetin (DAR), an erythropoiesis-stimulating factor with prolonged half-life, at a weekly dose of 300 mug subcutaneously in 62 anaemic patients with myelodysplastic syndrome (MDS) with an endogenous erythropoietin (EPO) level < 500 mU/ml. Most of the

patients were classified as low or intermediate 1 according to the International Prognostic Scoring System. After 12 weeks, 44 (71%) patients had an erythroid response (34 major and 10 minor), including eight of 13 patients who were previous non-responders to conventional EPO. Two additional responses (one minor and one major) occurred, in 10 non-responders, after the addition of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Thirty-six of the 46 total responders (31/35 major and 5/11 minor) continued to respond on maintenance DAR after a median of 40 weeks (range 4-84). Median dose of DAR required to maintain response was 300 microg every 14 d. The only prognostic factors of favourable response were low endogenous EPO level and low or absent red blood cell transfusion requirement. Those results suggest that high-dose DAR alone yields high erythroid response rates in anaemia of lower risk MDS, possibly equivalent to those obtained with conventional EPO + G-CSF, although this will need to be confirmed in larger and randomised trials.

Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol.* 2005 Dec;16(12):1921-7.

BACKGROUND: The hematological and quality of life (QoL) changes associated with darbepoetin alfa (DA) therapy were assessed in anemic patients with previously untreated low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome (MDS). **PATIENTS AND METHODS:** Fifty-three patients received DA administered subcutaneously once a week for 24 weeks. Treatment was initiated at 150 microg fixed dose and was doubled if after the first 12 weeks there was no or suboptimal erythroid response. **RESULTS:** The final response rate was 24/53 (45%), with 21 major and three minor responses. Most of the responses (21/24; 87.5%) were obtained at the dose of 150 microg. With a median follow-up of 9.4 months, 17 patients maintain their response. Treatment was well tolerated with no relevant side-effects. MDS progression was observed in one case. Increases in hemoglobin levels were positively correlated with improved QoL scores using both the linear analog scale assessment (energy level, $r = 0.429$, $P = 0.036$; daily activities, $r = 0.653$, $P < 0.001$; overall well-being, $r = 0.457$, $P = 0.024$) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia questionnaire ($r = 0.247$, $P = 0.025$). In multivariate analysis, only low levels (<200 IU/l) of endogenous erythropoietin predicted response to DA therapy. **CONCLUSIONS:** DA is an active, safe and well tolerated treatment for anemia in a substantial proportion of patients with low- and intermediate-1-risk MDS, and has a positive impact on the patients' QoL.

Musto P, Lanza F, Baleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Scalzulli PR, La Sala A, Campioni D, Ghio R, Cascavilla N, Carella AM. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2005 Jan;128(2):204-9.

Thirty-seven anaemic subjects with low-to-intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) received the highly glycosylated, long-acting erythropoiesis-stimulating molecule darbepoetin-alpha (DPO) at the single, weekly dose of 150 microg s.c. for at least 12 weeks. Fifteen patients (40.5%) achieved an erythroid response (13 major and two minor improvements, respectively, according to International Working Group criteria). Such results are currently maintained after 7-22 months in 13 of the responders, one of whom required iron substitutive therapy during the treatment. One patient relapsed after 4 months. Another responder died after 5 months because of causes unrelated to the treatment. No relevant side-effects were recorded. At multivariate analysis, significant predictive factors of response were baseline serum levels of endogenous erythropoietin <100 IU/l, absent or limited transfusional needs, no excess of blasts and hypoplastic bone marrow. This study suggests that DPO, at the dose and schedule used, can be safely given in low-intermediate risk MDS and may be effective in a significant proportion of these patients.

Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncol.* 2005 Nov-Dec;3(6):419-26. Erratum in: *J Support Oncol.* 2006 Mar;4(3):107.

Darbepoetin alfa and epoetin alfa are used to treat anemia in the undertreated population of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). We implemented guidelines to switch anemic patients with MDS from epoetin alfa 40,000 U weekly to darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks and then conducted a retrospective cohort study of the initial 263 treated patients. Patients ($>$ or $=$ 18 years old, MDS diagnosis) were either previously treated with epoetin alfa (received 16 weeks of prior epoetin alfa and either switched to darbepoetin alfa or remained on epoetin alfa) or treatment-naïve (no previous erythropoietin therapy and received only 1 agent for 16 weeks). Both major response and minor response based on the International Working Group criteria were calculated. The study was not powered to statistically compare treatment groups; values presented are for descriptive purposes only. Data from 244 patient records were included: 142 previous epoetin alfa patients (80 switched to darbepoetin alfa, 62 remained on epoetin alfa) and 102 naïve patients (56 darbepoetin alfa, 46 epoetin alfa). Major response rates were similar between treatment groups in both the naïve (46% for darbepoetin alfa, 35% for epoetin alfa) and previous epoetin alfa groups (26% for darbepoetin alfa, 17% for epoetin alfa).

Overall response rates were 42%-76% across treatment groups. No differences in transfusions across groups were observed. Treatment of anemic patients with MDS with either darbepoetin alfa or epoetin alfa appeared to be effective. Whereas epoetin alfa was most frequently administered on a weekly basis, darbepoetin alfa was most frequently administered every 2 weeks, which may offer the benefit of convenience with its less frequent dosing.

Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, Navarro P, Benedit P, Gasquet JA; Aranesp in Myelodysplastic Syndromes (ARM) Study Group. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2807-16

BACKGROUND: Anemia occurs as a comorbidity in from 80% to 85% of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). It causes fatigue, increases transfusion needs, and reduces quality of life. Darbepoetin alpha (DA) is an erythropoiesis-stimulating protein (ESP) that is more highly glycosylated and has a longer half-life relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO), thus, allowing less frequent administration, increased convenience, and better compliance. **METHODS:** This retrospective analysis included 81 patients with MDS who were enrolled at 9 Spanish centers and who received once-weekly, subcutaneous DA (75-300 microg) for 16 weeks. **RESULTS:** Fifty-five percent of all patients (38 of 69 evaluable patients) achieved responses; 30.4% of were major responses, and 24.6% were minor responses; 64.7% of rHuEPO-naive patients and 45.7% rHuEPO-treated patients responded; and 43.2% had received previous rHuEPO. Most responses (65.8%) occurred at or before Week 8. The median age at diagnosis was 70 years (range, 38-87 years), the median age at the initiation of DA treatment was 75 years (range, 39-91 years), and 56.8% of patients were women. The median time from last ESP dose to DA initiation was 16.8 weeks (range, 0.0-159.0 weeks; <1 week in 53.1% of patients). According to the French-American-British classification system (n = 81 patients), 39.5% had refractory anemia (RA), 46.9% had RA with ringed sideroblasts, 9.9% had RA with excess blasts (RAEB), 1.2% had RAEB in transformation, and 2.5% had chronic myelomonocytic leukemia. According to the International Prognostic Scoring System (n = 47 patients), 55.3% of patients were in the low-risk group, and 36.2% of patients were in the intermediate-1-risk group. The median baseline hemoglobin level was 8.9 g/dL (range, 8.4-9.1 g/dL). The Starting DA dose was 75 microg per week in 3.7% of patients, 150 microg per week in 65.4% of patients, and 300 microg per week in 29.6% of patients (the dose was increased in 18.5% of patients and reduced in 9.9% of patients; median time to dose adjustment, 8 weeks). Five patients received granulocyte colony-stimulating factors. No DA-related adverse reactions occurred. **CONCLUSIONS:** In the current study, 55% of evaluable patients with MDS safely achieved an erythroid response. Copyright 2006 American Cancer Society.

Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, Aljasssem L, Stamatoullas A, Adès L, Giraudier S, de Botton S, Raynaud S, Lepelley P, Picard F, Leroux G, Daniel MT, Bouscary D, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res*. 2008 Jul;32(7):1049-53.

Anemia in MDS with 5q deletion was generally considered, until the advent of lenalidomide, unresponsive to available treatments. We analyzed erythroid response to erythropoietin (EPO) or darbepoetin (DAR) and thalidomide in MDS with 5q deletion treated by French centers (GFM) and in whom karyotype was successfully performed. Of 345 patients treated with EPO or DAR+/-G-CSF, 48 had 5q deletion. The response rate was 46% (31% major, 15% minor) according to International Working Group (IWG) 2000 criteria versus 64% in patients without 5q deletion (p=0.03). According to IWG 2006 criteria, the response rate in patients with 5q deletion was 39% versus 52% in patients without 5q deletion (p=0.10). Mean duration of response was 14 months versus 25 months (IWG 2000) and 13 months versus 27 months (IWG 2006) in 5q deletion and non-5q deletion patients (p=0.019 and 0.003, respectively). Of 120 MDS treated with thalidomide, all of whom had successful cytogenetic analysis, 37% of the 24 patients with 5q deletion responded (IWG 2000 criteria, 20% major, 17% minor) with a mean duration of 9.5 months, versus 32% (18% major, 14% minor) in MDS without 5q deletion and a mean response duration of 9 months (p=NS). Our results confirm that response rates to EPO or DAR and thalidomide are clearly inferior to those obtained with lenalidomide.

Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008 Mar;22(2):75-91. Epub 2008 Feb 20

Treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) has evolved to encompass a broad spectrum of therapies aiming to inhibit apoptosis, promote hemopoiesis, and reduce proliferation of clonal immature cells. A small but expanding cohort of patients with MDS may be cured, but for the majority the aim of treatment is to prolong survival and to improve quality of life. Patients with low-risk MDS mainly suffer from the effects of severe anemia and an important therapeutic goal is to maintain acceptable hemoglobin levels by optimal transfusion regimens or by erythropoietin+/-granulocyte-colony-stimulating factor, which normalizes hemoglobin levels or abolish transfusion need in around 40% of patients. Lenalidomide has emerged as a drug of choice for patients with low-

risk MDS and a 5q deletion, leading to complete erythroid response and cytogenetic remission in 2/3 of patients. A small cohort of younger patients may show excellent responses to anti-thymocyte globulin. Patients with more advanced disease may respond to treatment with the hypomethylating agents azacytidine and decitabine, who both have been shown to prolong time to leukemic transformation / death in MDS. In addition, there are several new agents under clinical investigation targeted to potential mechanisms of disease and progression in MDS. New therapeutic drug include inhibitors of angiogenesis, histone deacetylation, tyrosine kinases and farnesylation, as well as drugs interacting with apoptotic mechanisms. The role of these, alone and in combination with more established therapies will be discussed.

Mundle SD. Advances in erythropoietic growth factor therapy for myelodysplastic syndromes. Expert Opin Biol Ther. 2006 Nov;6(11):1099-104

Refractory anaemia associated with excessive intramedullary erythroid apoptosis and dysplasia is a major feature of myelodysplastic syndromes (MDS). Recombinant human erythropoietin (specifically, epoetin alfa [EPO]) has been used in the therapy of MDS for many years. Initially, the erythroid response rates were modest, as EPO was used in all subgroups of MDS patients without discretion. However, with increased sophistication in patient selection and response evaluation criteria, there has been a significant improvement in the response rates to EPO therapy. This review discusses the evolution of therapeutic strategies incorporating EPO for the treatment of MDS.

Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(3):433-8

The only combined effort between the American Society of Hematology (ASH) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in practice guideline development was in studying the use of erythropoietin in chemotherapy-related anemia and in myelodysplasia. This process began with an application to the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, now called the Agency for Healthcare Research and Quality, or AHRQ) jointly from ASH and ASCO. As part of a competitive review process, the topic was selected by the Agency for funding. Subsequently, as part of the Agency's Evidence-based Practice program, funding to conduct the review was awarded to the Evidence-based Practice Center of the Blue Cross/Blue Shield Technology Evaluation Center, which performed an extensive literature review using principals of evidence-based medicine and with input from representatives of ASH and ASCO. That evidence-based review was then shared with an ASH and ASCO guidelines committee funded by both organizations and made up of members from both organizations. The guideline was developed over a period of 2 1/2 years, culminating in simultaneous publication in both Blood and The Journal of Clinical Oncology in October 2002. This field is in flux and much of the guideline discussed potential future directions for research. Projected research topics include whether a hemoglobin level of 11g/dl as a clinical trigger point has clinical benefit; whether increasing hemoglobin levels greater than 12g/dL has clinical benefit; what role iron supplementation plays in erythropoietin treated patients; weekly versus more frequent dosing; and cost benefit analyses. Quality of life considerations are important, but the practice guideline committee felt that there was not enough data in this area to view it with the same importance as avoidance of transfusion or rises in hemoglobin value as therapeutic goals for patients being treated with erythropoietin.