

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Luspatercept

REBLOZYL 25 et 75 mg,

poudre pour solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Anémie due à un syndrome myélodysplasique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez les adultes avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire **chez les patients adultes naïfs d'agents stimulants (ASE)**, REBLOZYL (luspatercept) est **une option thérapeutique de 1^{ère} intention uniquement chez les patients avec sidéroblastes en couronne (RS+) et sans délétion 5q.**

Dans cette population, REBLOZYL (luspatercept) représente une alternative aux ASE (thérapie à base d'EPO) qui sont actuellement le traitement de référence. A noter que seule l'époétine alfa EPREX et ses biosimilaires BINOCRIT et RETACRIT disposent d'une AMM spécifique dans le traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de SMD primitifs de risque faible ou intermédiaire.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques doit notamment prendre en compte les données cliniques disponibles à ce jour, avec, en comparaison à l'époétine alfa :

- Un bénéfice de REBLOZYL (luspatercept) en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme (analyse principale à 24 semaines et données exploratoires à 48 semaines),
- Un profil de tolérance globalement moins favorable, avec des événements indésirables plus fréquents notamment hypertension artérielle et dyspnée,
- L'absence d'amélioration démontrée sur la qualité de vie et la fatigue, faisant partie des principaux objectifs de la prise en charge des patients avec un SMD de risque très faible à intermédiaire et dépendants de la transfusion,
- L'absence de bénéfice démontré sur la progression de la maladie.

	La Commission considère par ailleurs que REBLOZYL (luspatercept) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez : – Les patients naïfs d'ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-). En effet, les données disponibles chez ces patients ne permettent pas d'écarter une perte de chance en termes d'efficacité en comparaison à l'époétine alfa, – Les patients naïfs d'ASE présentant une délétion 5q et les patients en échec ou inéligibles aux ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-), faute de données cliniques robustes dans ces populations notamment en comparaison aux ASE (populations non incluses dans les essais pivot).
Service médical rendu (SMR)	Dans l'extension d'indication faisant l'objet de l'évaluation : – IMPORTANT uniquement dans « le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire chez les adultes naïfs d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q », – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'extension d'AMM. <i>Par ailleurs cette évaluation n'est pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de l'avis du 2 juin 2021 dans les autres situations couvertes par l'AMM dans le SMD (« Patients avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles » : SMR important chez les patients sans délétion 5q et SMR insuffisant chez les patients avec délétion 5q).</i>
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'extension d'indication faisant l'objet de l'évaluation.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	➔ Dans le périmètre de l'extension d'indication retenu au remboursement Compte tenu : – des données disponibles issues de l'étude de phase III démontrant la supériorité du luspatercept versus époétine alfa en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme (24 semaines), – de la pertinence clinique de ce critère et du bénéfice observé, Et malgré : – le caractère ouvert de l'étude, , – l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie et sur la fatigue, principal symptôme responsable du handicap fonctionnel, – l'absence de données comparatives robustes sur la durée de réponse et l'hémoglobinémie, – le profil de tolérance du luspatercept globalement moins favorable que celui de l'époétine alfa, – les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme, de même que sur les critères cliniques d'intérêt tels que la survie des patients et la progression de la maladie, la Commission considère que REBLOZYL (luspatercept) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux agents de stimulation de l'érythropoïèse (thérapie à base d'EPO) dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, chez les adultes naïfs d'agents de

stimulation de l'érythropoïèse avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q.

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

Sans objet.

Par ailleurs cette évaluation n'est pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de l'avis du 2 juin 2021 dans les autres situations couvertes par l'AMM dans le SMD (« Patients avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles » : ASMR IV chez les patients sans délétion 5q et SANS OBJET chez les patients avec délétion 5q).

Population cible	La population cible est estimée au maximum à 150 nouveaux patients par an
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Données d'efficacité fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation : étude COMMANDS chez les patients naïfs d'ASE	14
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Données issues des études cliniques : étude COMMANDS chez les patients naïfs d'ASE	21
3.3.2 Données issues du PGR	24
3.3.3 Données issues des PBRER	24
3.3.4 Données issues du RCP	25
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	30
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	31
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	32
5.5 Population cible	33
5.6 Demande de données	34
5.7 Autres recommandations de la Commission	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « REBLOZYL est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire ». Périmètre de l'indication concerné par la demande : « traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, chez les patients adultes naïfs d'ASE et sans délétion 5q ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'extension d'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de cette extension d'indication de l'AMM (remboursement non sollicité chez les patients naïfs d'ASE présentant une délétion du chromosome 5 (5q), et chez les patients en échec ou inéligibles aux ASE sans sidéroblastes en couronne).
Précisions	Pour rappel, REBLOZYL (luspatercept) a déjà été évalué par la Commission de la Transparence (CT) dans le traitement des patients adultes présentant une anémie transfusion-dépendante liée à un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire, avec sidéroblastes en couronne, et ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement par érythropoïétine ou étant inéligibles à ce type de thérapie. La CT lui a attribué un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique uniquement chez les patients sans délétion 5q, et un SMR insuffisant chez les patients porteurs d'une délétion 5q faute de données dans cette population (avis du 2 juin 2021).¹ En mars 2024, une extension d'indication AMM a été octroyée et a conduit à modifier le libellé d'indication initial de REBLOZYL (luspatercept) qui est désormais « traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire ». Au travers de ce nouveau libellé, l'AMM a ainsi été étendue aux populations suivantes : – Les patients naïfs d'ASE, quel que soit le statut en sidéroblastes (RS+ et RS-) et le statut de la délétion 5q, – Et les patients en échec ou inéligibles aux ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-).
DCI (code ATC) Présentations concernées	luspatercept (B03XA06) REBLOZYL 25 mg, poudre pour solution injectable – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 4 1) REBLOZYL 75 mg, poudre pour solution injectable – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 302 121 7 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb SAS (Exploitant)

¹ HAS. Avis de la CT concernant REBLOZYL. 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - REBLOZYL \(luspatercept\) \(syndrome myélodysplasique - SMD\)](#)

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 25/06/2020 Indications de l'AMM initiale : – « Traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles. – Traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une bêta-thalassémie ». Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication du 27/02/2023 dans la bêta-thalassémie : « chez les adultes pour le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie dépendante ou non dépendante de la transfusion ». – Extension d'indication du 27/03/2024 (objet de la demande, cf. ci-dessus pour plus de précisions) ayant conduit à une modification du libellé d'indication dans le SMD qui est désormais : « chez les adultes pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire ». Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non						
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Médicament orphelin (statut octroyé le 22/08/2014 et maintenu le 24/03/2024)						
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée de REBLOZYL (luspatercept) est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines par voie sous-cutanée. <i>Syndromes myélodysplasiques</i> L'intervalle souhaité recommandé pour le taux d'hémoglobine est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl. En cas de réponse insuffisante, il est recommandé d'augmenter la dose. Les instructions pour l'augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante sont présentées ci-dessous. Tableau 1 : Augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante <table> <tr> <th>Dose de 1 mg/kg</th><th>Augmentation de la dose</th></tr> <tr> <td>Si après au moins deux doses consécutives de 1,0 mg/kg, un patient : – n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou – n'a pas atteint un taux d'Hb $\geq$ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est $<$ 1 g/dl </td><td>La dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg</td></tr> <tr> <th>Dose de 1,33 mg/kg</th><th>Augmentation de la dose</th></tr> </table>	Dose de 1 mg/kg	Augmentation de la dose	Si après au moins deux doses consécutives de 1,0 mg/kg, un patient : – n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou – n'a pas atteint un taux d'Hb $\geq$ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est $<$ 1 g/dl	La dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg	Dose de 1,33 mg/kg	Augmentation de la dose
Dose de 1 mg/kg	Augmentation de la dose						
Si après au moins deux doses consécutives de 1,0 mg/kg, un patient : – n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou – n'a pas atteint un taux d'Hb $\geq$ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est $<$ 1 g/dl	La dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg						
Dose de 1,33 mg/kg	Augmentation de la dose						

	Si après au moins deux doses consécutives de 1,33 mg/kg, un patient : – n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou – n'a pas atteint un taux d'Hb ≥ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est < 1 g/dl La dose doit être augmentée à 1,75 mg/kg Une augmentation de dose ne doit pas être effectuée plus fréquemment que toutes les 6 semaines (2 administrations) et ne doit pas excéder la dose maximale de 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines. En cas d'augmentation du taux d'Hb > 2 g/dl dans les 3 semaines en l'absence de transfusion par rapport au taux d'Hb lors de l'administration de la dose précédente, la dose de REBLOZYL (luspatercept) doit être réduite d'un palier de dose. Si le taux d'Hb est ≥ 12 g/dl en l'absence de transfusion pendant au moins 3 semaines, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit ≤ 11 g/dl. Dans le cas d'une augmentation concomitante rapide du taux d'Hb par rapport au taux d'Hb lors de l'administration de la dose précédente (> 2 g/dl dans les 3 semaines en l'absence de transfusion), une réduction de la dose au palier inférieur doit être envisagée après le report de dose. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antianémique.
Mécanisme d'action	Luspatercept, un agent de maturation érythroïde, est une protéine de fusion recombinante qui se lie à une sélection de ligands de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). En se liant à des ligands endogènes spécifiques (p. ex. GDF-11, activine B), le luspatercept inhibe la signalisation via les Smad2/3, entraînant une maturation érythroïde par expansion et différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse, ce qui restaure ainsi une érythropoïèse efficace. La signalisation de Smad2/3 est anormalement élevée dans les modèles de maladie caractérisés par une érythropoïèse inefficace, c.-à-d. les SMD et la β -thalassémie, et dans la moelle osseuse des patients atteints d'un SMD.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : REBLOZYL (luspatercept) n'est pris en charge qu'en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM faisant l'objet de l'évaluation. Il est en cours d'évaluation en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis : une extension d'indication a été octroyée le 28/08/2023 dans l'indication « Treatment of anemia without previous erythropoiesis stimulating agent use (ESA-naïve) in adult patients with very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) who may require regular red blood cell (RBC) transfusions. »
Autres indications de l'AMM	REBLOZYL (luspatercept) est également indiqué « chez les adultes pour le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie dépendante ou non dépendante de la transfusion ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué REBLOZYL (luspatercept) dans les indications suivantes : – « Traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la

	thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique uniquement chez les patients sans délétion 5q, et un SMR insuffisant dans le reste de l'indication (patients avec délétion 5q) (avis du 2 juin 2021).¹ – « Traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une bêta-thalassémie » et lui a octroyé un SMR insuffisant (avis du 16 juin 2021)². A noter qu'une extension d'indication a par la suite été obtenue chez les patients adultes présentant une anémie non-dépendante de la transfusion (27/02/2023), pour laquelle le laboratoire a informé la HAS de sa demande de non-remboursement³.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 septembre 2025. • Date d'adoption : 24 septembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 5 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Connaitre et Combattre les Myélodysplasies (CCM) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description et épidémiologie de la maladie⁴

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

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. 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).

Les SMD peuvent être ou non associés à une anomalie cytogénétique. La présence d'une délétion chromosomique 5q (isolée ou associée à d'autres altérations cytogénétiques) chez les patients atteints de SMD est d'environ 10%.^{5, 6}

On distingue les SMD primitifs et secondaires en fonction de l'histoire clinique et de la notion d'exposition à des agents toxiques, à des radiations ionisantes ou à une chimiothérapie :

² HAS. Avis de la CT concernant REBLOZYL. 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - REBLOZYL 25 \(luspatercept\) - \$\beta\$ -thalassémie](#)

³ HAS. Remboursement non sollicité pour REBLOZYL (luspatercept) dans une extension d'indication. 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - REBLOZYL \(luspatercept\) - Anémie associée à une bêta-thalassémie](#)

⁴ HAS. Guide parcours de soins : Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques – Syndromes myélodysplasiques. 2015. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Guide du parcours de soins – Syndromes myélodysplasiques](#)

⁵ Kelaidi C et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France Data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. Haematologica. 2010.

⁶ Haeflrich T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014.

- Les SMD primitifs surviennent en l'absence d'antécédents connus ou d'exposition évidente à des agents toxiques. Les anomalies cytogénétiques sont présentes au moment du diagnostic dans moins de 50% des cas, et la cytopénie peut pendant longtemps ne concerner qu'une ou deux lignées.
- Les SMD secondaires sont des complications possibles des chimiothérapies, en particulier les agents alkylants, et/ou d'une exposition au benzène, à d'autres hydrocarbures aromatiques, à des herbicides, des pesticides, ou à des radiations ionisantes. Il s'agit le plus souvent de formes avec atteinte de plusieurs lignées. Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans plus de 80% des cas.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie⁴

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

Le diagnostic est basé sur un entretien et un examen clinique permettant d'évaluer le retentissement des cytopénies ainsi que des examens biologiques : hémogramme, analyse cytologique du frottis sanguin, myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyéopoïèse, et une coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne (présents chez 13% des patients atteints de SMD⁷). Le myélogramme montre une moelle à cellularité normale ou augmentée, parfois diminuée, des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées, et un taux variable de blastes (< 20%). Le diagnostic est complété par un caryotype médullaire éventuellement associé à d'autres analyses génétiques ainsi qu'un dosage de la ferritinémie.

Les examens diagnostiques déterminent le type de SMD selon la classification de l'OMS de 2016⁸, qui a été récemment revue en 2022⁹ et la nouvelle classification consensuelle internationale (ICC) pour les néoplasmes myéloïdes et leucémies aiguës¹⁰. La précédente classification de l'OMS de 2016 était une classification principalement morphologique et définissait notamment la classe des SMD avec sidéroblastes en couronne (éventuellement présence/absence de mutation SF3B1), lorsque le patient présentait au moins 15% de sidéroblastes en couronne (ou $\geq 5\%$ si une mutation du gène SF3B1 est présente) dans sa moelle osseuse. Les nouvelles classifications se basent davantage sur les altérations génétiques récurrentes, avec l'apparition dans la classification de l'OMS de la classe des SMD avec faibles taux de blastes (< 5% dans la moelle et < 2% en périphérie) et mutation SF3B1 (dans 90% associée à des sidéroblastes en couronne $\geq 5\%$) et l'abandon de la classe des SMD avec sidéroblastes en couronne. C'est donc maintenant la mutation SF3B1 qui définit l'entité, non le nombre ou la présence de sidéroblastes en couronne. Néanmoins, la notion de SMD avec présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne peut se substituer à la présence de la mutation SF3B1.

L'évolution du SMD se fait dans 30 à 40% des cas vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et/ou, vers une aggravation des cytopénies. Le score pronostique international IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) révisé en 2012¹¹ permet d'évaluer la gravité du SMD associée au risque d'évolution vers une leucémie aiguë myéloïde ou le décès. Ce score distingue 5 catégories pronostiques (Très faible, Faible, Intermédiaire, Elevé, Très Elevé) définies en fonction de

⁷ Groupe Francophone des Myélodysplasies. Registre des syndromes myélodysplasiques. Disponible sur : [CCM : Connaitre & Combattre les Myélodysplasies – Besoin d'aide pour reprendre le fil de la vie](#)

⁸ Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016.

⁹ Khoury JD et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022.

¹⁰ Arber DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022.

¹¹ Greensberg P.L et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012.

l'hémogramme (et notamment la profondeur de l'anémie), du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques.

Les SMD de bas risque regroupent les patients à risque très faible, faible risque et une partie à risque intermédiaire.¹² Ils représentent environ 80% des patients avec les durées de survie médiane et les risques d'évolution en LAM suivants associés¹¹ :

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

A titre indicatif, les SMD de haut risque (une partie des patients à risque intermédiaire et les patients à risque élevé et très élevé¹²) ont une survie médiane associée < 1,6 an et des délais jusqu'à 25% de LAM < 1,4 an¹¹.

Le besoin transfusionnel des patients est un des facteurs de risque de progression en LAM et de réduction de la survie.¹³

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

Selon les recommandations de 2015¹⁴ du consensus français sur les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myélomonocytaire chronique et les recommandations de 2020 de l'ESMO¹², le traitement de première intention de l'anémie symptomatique repose sur les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) à fortes doses (EPO recombinante ou darbépoétine), seuls ou associés au GCSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), chez les patients atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine ≤ 500 mU/mL dès lors que la concentration d'hémoglobine est ≤ 10 g/dL. Des taux de réponses érythroïdes de 50 à 60% peuvent être obtenus chez les patients présentant des SMD de faible risque avec un taux sérique d'érythropoïétine ≤ 500 mU/mL. L'utilisation d'ASE permet cependant une amélioration érythroïde pendant une durée limitée. Chez les patients de faible risque sans délétion 5q, la durée médiane de la réponse serait de 20 à 24 mois et chez ceux avec délétion 5q, les durées seraient significativement plus courtes.¹² A ce jour,

¹² ESMO. Fenau P et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020.

¹³ Braga Lemos M et al. Association between red blood cell transfusion dependence and burden in patients with myelodysplastic syndromes: A systematic literature review and meta-analysis. Eur J Haematol. 2021.

¹⁴ Fenau P et al. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. 2015.

seuls EPREX (époétine alfa) et ses biosimilaires (BINOCRIT et RETACRIT) disposent d'une AMM et sont remboursés en France dans cette indication en monothérapie (sans GCSF)¹⁵. La spécialité ARANESP (darbépoétine alfa) ne possède pas d'AMM dans cette indication, bien qu'elle soit fréquemment utilisée hors AMM chez ces patients (53% des patients selon l'étude EDELWEIS réalisée et fournie par le laboratoire, utilisant les données de l'Échantillon du Système National des Données de Santé).

Le traitement par ASE est moins efficace chez les patients avec délétion 5q, particulièrement s'ils sont transfusion-dépendants. Le consensus français recommande néanmoins de les utiliser en première ligne chez ces patients, quitte à passer rapidement au lénalidomide. L'ESMO quant à lui, privilégie le lénalidomide en première intention chez ces patients dès lors qu'ils sont dépendants de la transfusion et présentent un taux sérique d'érythropoïétine > 500 mU/mL. L'anémie chez les patients atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1, avec délétion 5q et dépendance transfusionnelle répond dans 70% des cas environ au lénalidomide. A ce jour, REVLIMID (lénalidomide) a une AMM et est remboursé en France dans cette indication si la délétion 5q est isolée lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées (après échec d'ASE)¹⁶.

Les récentes recommandations américaines du NCCN¹⁷ (mises à jour en 2025) introduisent pour la première fois le traitement par luspatercept et le recommande :

- En première ligne chez les patients SMD de bas risque (très faible, faible et une partie à risque intermédiaire), sans délétion 5q avec $\geq 15\%$ de sidéroblastes en couronne (ou $\geq 5\%$ si une mutation du gène SF3B1 est présente), avec une considération pour les ASE si le taux sérique d'érythropoïétine est ≤ 200 mU/mL
- En première ligne, au même titre que les ASE, chez les patients SMD de bas risque (très faible, faible et une partie à risque intermédiaire), sans délétion 5q, avec $< 15\%$ de sidéroblastes en couronne (ou $< 5\%$ si une mutation du gène SF3B1 est présente) et présentant un taux sérique d'érythropoïétine ≤ 500 mU/mL.

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

Les transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) sont également à utiliser après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Le recours à des transfusions régulières est associé à une altération de la qualité de vie des patients, des complications graves (notamment cardio-vasculaires) et à une toxicité due à la surcharge en fer. Par ailleurs, elles ont également un impact organisationnel lié à la nécessité de transport vers un centre hospitalier, une hospitalisation de jour et une influence sur la nécessité de recrutement de donneurs de sang. Selon le guide de parcours de soins de la HAS⁴, il est recommandé d'avoir recours aux transfusions dès lors que l'Hb est < 8 g/dL, ou avec un taux plus élevé selon la tolérance clinique et les comorbidités.

¹⁵ Pour rappel, l'indication d'EPREX (époétine alfa), de BINOCRIT (époétine alfa) et RETACRIT (époétine zêta) est la suivante : « Traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/mL). ». Cette extension d'indication a été évaluée par la CT dans ses avis du 7 février 2018 (EPREX), du 5 décembre 2018 (BINOCRIT) et du 17 avril 2019 (RETACRIT).

¹⁶ HAS. Avis de la CT concernant REVLIMID. 2014. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - REVLIMID \(lénalidomide\), immuno-suppresseur](#)

¹⁷ NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 2. 2025.

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

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation correspondent aux traitements de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez les patients adultes.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)				
EPREX (époétine alfa) Janssen Cilag	EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/mL).	07/02/2018 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge des adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, ayant une anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) et un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/mL).
BINOCRIT (époétine alfa) Sandoz	BINOCRIT est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique (concentration en hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire-1 et dont le taux sérique d'érythropoïétine est faible (< 200 mU/mL).	05/12/2018 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à la biothérapie de référence, EPREX
RETACRIT (époétine zêta) Pfizer	RETACRIT est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/ml).	17/04/2019 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à la biothérapie de référence, EPREX

Immunosuppresseur

REVLIMID (légalidomide) Celgène	REVLIMID est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.	19/11/2014 (extension d'indication)	Important	ASMR III dans la stratégie
---------------------------------------	---	--	-----------	----------------------------

ARANESP (darbépôétine alfa) est recommandé et utilisé en première ligne mais ne possède pas d'AMM dans l'indication évaluée.

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

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

Ces traitements ne disposant cependant pas d'AMM validée en France et en l'absence de consensus établi sur leur place dans la stratégie thérapeutique, qui reste limitée, elles ne peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de REBLOZYL (luspatercept).

➔ Traitements non-médicamenteux

Transfusions de concentrés de globules rouges.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces, mieux tolérés et contribuant à améliorer la qualité de vie des patients dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez les patients adultes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans l'extension d'indication AMM repose essentiellement sur les résultats d'une nouvelle étude de phase III (COMMANDS) à l'appui de la demande, étude comparative vs l'époétine alfa, randomisée, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de luspatercept par rapport à l'époétine alfa en termes d'indépendance transfusionnelle en culots de globules rouges (CGR) pendant ≥ 12 semaines consécutives, associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb ≥ 1,5 g/dL par rapport à l'inclusion, chez des patients adultes naïfs d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), nécessitant des transfusions,

atteints d'anémie due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire (selon l'IPSS-R) et avec < 5% de blastes dans la moelle osseuse.

Le laboratoire a également déposé de nouvelles données de tolérance issues des PGR et PBRER.

3.2 Données d'efficacité fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation : étude COMMANDS chez les patients naïfs d'ASE

Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'inscription dans le traitement de l'anémie chez des patients naïfs d'ASE dépendants des transfusions sont issues d'une étude de phase III (COMMANDS - NCT03682536).

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du luspatercept par rapport à l'époétine alfa en matière d'indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion, chez des patients adultes atteints d'anémie due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire (selon l'IPSS-R) et avec < 5% de blastes dans la moelle osseuse, naïfs d'ASE et nécessitant des transfusions.

A l'inclusion les patients devaient présenter :

- un taux d'EPO sérique endogène < 500 UI/L,
- un score de performance ECOG entre 0 et 2,
- un besoin moyen en transfusions allant de 2 à 6 unités/8 semaines, confirmé au cours des 8 semaines précédant la randomisation,
- et une hémoglobinémie < 11 g/dL après la dernière transfusion.

Concernant les traitements antérieurs, les patients ne devaient pas avoir reçu :

- D'ASE, à l'exception de l'époétine alfa si le patient avait reçu ≤ 2 doses et la dernière dose administrée au minimum 8 semaines avant la randomisation,
- De G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) dans les 8 semaines précédant la randomisation, sauf s'ils étaient administrés pour une neutropénie fébrile,
- D'agents modificateurs de la maladie (tels que les immunomodulateurs comme le lénalidomide), sauf si le patient avait reçu moins d'une semaine de traitement et que celui-ci était administré au moins 8 semaines avant la randomisation, à la discrétion de l'investigateur,
- D'agents hypométhylants, sauf si le patient avait reçu ≤ 2 doses d'agents hypométhylants et la dernière dose était administrée au minimum 8 semaines avant la randomisation, à la discrétion de l'investigateur,
- Du luspatercept ou sotatercept,
- Une thérapie immunosuppressive pour le SMD,
- Une greffe de cellules souches hématopoïétiques,

L'étude comprenait 3 phases :

- Une phase de pré-traitement (éligibilité), à l'issue de laquelle les patients éligibles étaient inclus et randomisés,
- Une phase de traitement de 24 semaines minimum faisant suite à la randomisation. Une visite d'évaluation de la maladie à la suite des 24 premières semaines de traitement était réalisée et les patients pouvaient soit :

- poursuivre le traitement pour 24 semaines supplémentaires s'ils remplissaient les critères suivants :
 - bénéfice clinique défini par une réduction ≥ 2 unités de transfusion toutes les 8 semaines par rapport à l'inclusion,
 - absence de progression du SMD (selon les critères IWG),
- ou interrompre le traitement et continuer dans la période de suivi post-traitement.

Les visites d'évaluation de la maladie étaient ainsi prévues toutes les 24 semaines et les patients pouvaient continuer le traitement pour 24 semaines supplémentaires après chaque visite tant que les critères étaient respectés ou interrompre le traitement en cas d'apparition d'une toxicité inacceptable, du retrait du consentement, ou de tout autre critère d'arrêt.

- Une phase post-traitement après interruption du traitement pour :
 - le suivi des événements indésirables (EI) pendant 42 jours après la dernière dose administrée,
 - le suivi des données de transfusion pendant une durée de 8 semaines après la dernière dose administrée (ou après la visite de fin de traitement),
 - le suivi à long terme pendant une durée maximale de 5 ans après la première dose ou 3 ans après la dernière dose administrée (selon l'évènement survenant le plus tard), avec recueil des données sur la progression en LAM ou le développement de cancers/manifestations pré-cancéreuses, les traitements subséquents du SMD et la survie globale.

Ainsi, la durée de la phase de traitement randomisée de l'étude était de 24 semaines au minimum et le suivi à long terme pouvait aller jusqu'à 5 ans après la première dose.

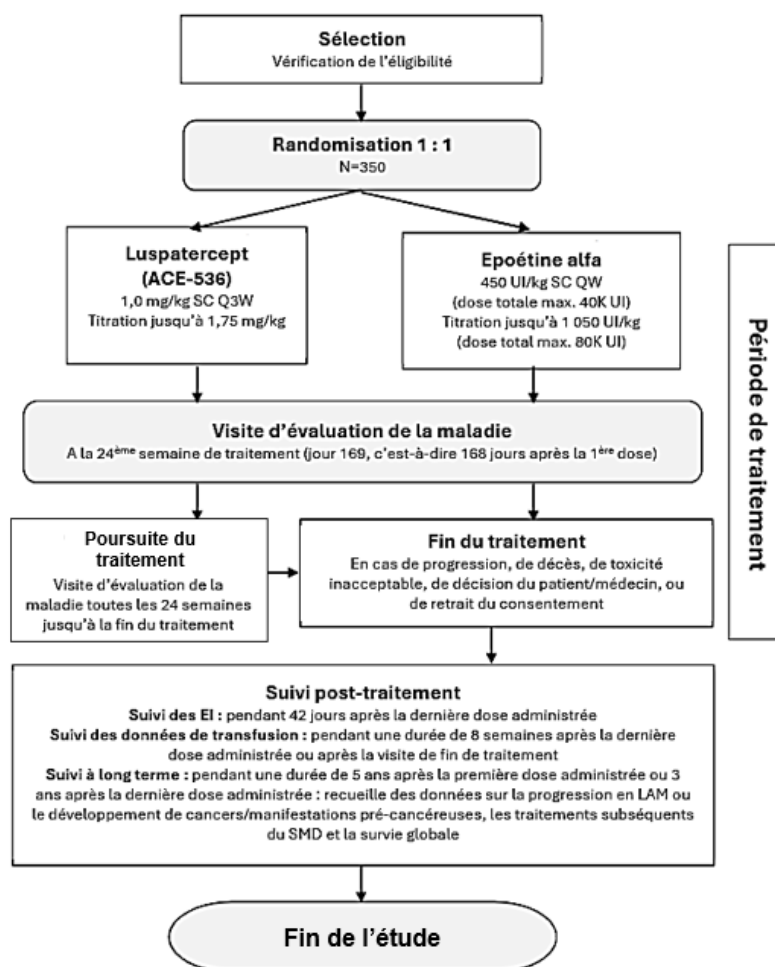


Figure 1 : Schéma de l'étude COMMANDS

L'étude a débuté le 02/01/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale (et finale) a eu lieu le 31/03/2023 lorsque tous les patients avaient complété les 24 premières semaines de traitement ou avaient arrêté le traitement prématurément.

Traitements reçus

Un total de 363 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe Luspatercept (n = 182) : luspatercept à la dose initiale de 1,0 mg/kg par injection sous-cutanée administrée une fois toutes les 3 semaines. La dose pouvait être augmentée par palier, avec une dose à 1,33 mg/kg et une dose maximale de 1,75 mg/kg ou diminuée avec une dose minimale de 0,45 mg/kg.
- Groupe époétine alfa (n = 181) : époétine alfa à la dose initiale de 450 UI/kg (dose initiale maximale totale de 40 000 UI) par injection sous-cutanée administrée une fois par semaine. La dose pouvait être augmentée ou diminuée par palier, avec une dose minimale de 337,5 UI/kg (dose maximale totale de 40 000 UI), une dose de 787,5 UI/kg et une dose maximale de 1 050 UI/kg (dose maximale totale de 80 000 UI).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Besoin transfusionnel : < 4 ou ≥ 4 unités de CGR toutes les 8 semaines,
- Statut de sidéroblastes en couronne (RS) à l'inclusion : RS+ (défini par un taux de sidéroblastes en couronne ≥ 15% dans les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse (ou ≥ 5% si mutation SF3B1) ou RS- (dans les autres cas),
- Taux d'EPO sérique endogène à l'inclusion : ≤ 200 ou > 200 à < 500 UI/L.

La dose de traitement devait être ajustée de façon à obtenir un taux d'Hb cible entre 10 et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L) indépendamment des transfusions. D'autres motifs de modification de dose étaient également prévus dans le protocole.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à toxicité inacceptable, retrait du consentement, ou autres critères d'arrêt du traitement, notamment : absence de bénéfice clinique, progression de la maladie (selon les critères IWG), grossesse, violation du protocole, ou arrêt de l'étude par le promoteur.

Les traitements concomitants autorisés pendant l'étude étaient notamment les transfusions de CGR, les traitements chélateurs de fer (en cas de dose stable ou de diminution ≥ 8 semaines précédant la randomisation), les corticostéroïdes (en cas de dose stable ou de diminution ≥ 1 semaine précédant la randomisation et pour des raisons médicales autres que le SMD), la phlébotomie (en cas d'urgence uniquement, si le taux d'Hb était excessivement haut) et les soins de support (comprenant sans s'y limiter les antibiotiques, les antiviraux et/ou les antifongiques, un soutien nutritionnel).

Concernant les transfusions de CGR, la décision de transfuser était à la discrétion de l'investigateur en cas de taux d'hémoglobine faible, de symptômes associés à l'anémie ou de comorbidité. Pour toute transfusion reçue au cours de l'étude, les valeurs d'hémoglobine pré-transfusion devaient être recueillies et chaque patient avait un « seuil d'hémoglobine pré-transfusion » afin de déterminer la nécessité d'une transfusion au cours de l'étude. Ce seuil était établi en fonction de l'historique transfusionnel au cours des 8 semaines précédant la première dose (moyenne de toutes les valeurs documentées) et devait être maintenu tout au long de la période de traitement.

Pendant le traitement, si le taux d'hémoglobine mesuré juste avant une transfusion prévue était supérieur d'au moins 1 g/dL (0,6 mmol/L) au seuil d'hémoglobine pré-transfusion défini pour le patient, la transfusion devait être reportée d'au moins 7 jours. Toutefois, l'investigateur pouvait décider d'administrer une transfusion plus tôt en cas de symptômes liés à l'anémie ou pour répondre à d'autres besoins cliniques (ex : infection).

Les traitements concomitants interdits pendant l'étude étaient les autres ASE que ceux à l'essai dans l'étude, les autres facteurs de croissance hématopoïétiques de globules rouges, les G-CSF et GM-CSF (sauf en cas de neutropénie fébrile), les agents/traitements cytotoxiques, de chimiothérapie, thérapie ciblées, ou à l'essai, l'azacitidine, la decitabine ou autres agents hypométhylants, le lénalidomide, thalidomide ou autre immunomodulateur, l'hydroxyurée, les androgènes, les rétinoïdes oraux, le trioxyde d'arsenic, les interférons et interleukines.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives (soit 84 jours) pendant les semaines 1 à 24, associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion.¹⁸

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alfa (hiérarchisation) étaient :

- La proportion de patients atteignant une réponse érythroïde selon les critères IWG 2006 (*International Working Group*) pendant ≥ 56 jours consécutifs pendant les semaines 1 à 24.¹⁹

¹⁸ L'indépendance transfusionnelle en CGR de chaque patient était évaluée lors de la visite de la semaine 24 sur la base du nombre de transfusions reçues pendant les 24 premières semaines de traitement. Pour être répondeur, les patients devaient avoir au moins une période consécutive de 84 jours sans transfusion de CGR au cours des 24 premières semaines de traitement associée à augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion.

¹⁹ La réponse érythroïde était évaluée lors de la visite de la semaine 24 et était définie comme une réduction absolue d'au moins 4 unités de CGR pendant une période de 8 semaines pour les patients avec un besoin transfusionnel de ≥ 4 unités de CGR à l'initiation ou une augmentation moyenne du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL au cours d'une période de 8 semaines en l'absence de transfusion de CGR pour les patients avec un besoin transfusionnel < 4 unités de CGR à l'initiation.

- La proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant 24 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24.²⁰
- La proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24.²¹

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et seuls les critères relatifs à la progression de la maladie et à la survie globale seront décrits dans cet avis.

Population de l'étude

A la date l'analyse principale (et finale), sur les 363 patients inclus et randomisés (182 patients dans le groupe luspatercept et 181 patients dans le groupe époétine alfa) :

- 2 patients du groupe époétine alfa n'ont finalement pas reçu de traitement suite à un retrait de consentement avant la première dose et 361 patients ont reçu au moins une dose de traitement parmi lesquels :
 - 131 (36,3%) étaient toujours en cours de traitement (42,9% dans le groupe luspatercept et 29,6% dans le groupe époétine alfa),
 - 230 (63,7%) avaient arrêté le traitement (57,1% versus 70,4%) dont :
 - 109 (30,2%) pour manque d'efficacité (22,5% versus 38,0%),
 - 34 (9,4%) suite à un retrait de consentement (8,8% versus 10,1%),
 - 27 (7,5%) pour cause de décès (7,7% versus 7,3%).
- 155 (42,7%) patients avaient intégré la phase de suivi des EI de 42 jours post-traitement (35,7% versus 49,7%),
- 147 (40,5%) patients ont intégré la phase de suivi à long terme post-traitement (33,5% versus 47,5%),
- 144 (39,7%) patients avaient arrêté prématurément l'étude (36,8% versus 42,5%) dont :
 - 77 (21,2%) pour cause de décès (21,4% dans le groupe luspatercept et 21,0% dans le groupe époétine alfa),
 - 44 (11,6%) à la suite d'un retrait de consentement (9,3% versus 13,8%).

A l'inclusion, les patients étaient majoritairement des hommes (55,4%), âgés en médiane de 74 ans avec près de la moitié (48,8%) âgés de plus de 75 ans. Selon la classification de l'OMS de 2016, 67,5% des patients étaient atteints de SMD-RS-MLD (SMD avec sidéroblastes en couronne et dysplasie multilignée) et 26,7% de SMD-MLD (SMD avec dysplasie multilignée). Ils avaient :

- un taux médian d'EPO de 83,98 U/L avec 79,6% des patients ≤ 200 U/L et 57,6% ≤ 100 U/L,
- un score IPSS-R faible pour 72,5%, intermédiaire pour 17,4%, et très faible pour 9,1%,
- un score ECOG de 1 pour 54,5%, de 0 pour 39,4% et de 2 pour 6,1%,
- des sidéroblastes en couronne (RS+) pour 72,5% et un statut SF3B1 muté pour 59,2%,
- un taux d'Hb médian de 7,80 g/dL avec pour 39,9% un taux ≥ 8 g/dL,
- un besoin transfusionnel < 4 unités de CGR pour 63,1% (2 unités pour 44,9%) et ≥ 4 unités pour 36,9%.

²⁰ L'indépendance transfusionnelle en CGR était évaluée lors de la visite de la semaine 24 sur la base du nombre de transfusions reçues pendant les 24 premières semaines de traitement. Pour être répondeur, les patients ne devaient avoir reçu aucune transfusion de CGR au cours des 24 premières semaines de (correspondant à une période de 168 jours).

²¹ L'indépendance transfusionnelle en CGR de chaque patient était évaluée lors de la visite de la semaine 24 sur la base du nombre de transfusions reçues pendant les 24 premières semaines de traitement. Pour être répondeur, les patients devaient avoir une période consécutive ≥ 84 jours sans transfusion de CGR au cours des 24 premières semaines de traitement.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception :

- du sexe (59,9% d'hommes dans le groupe luspatercept vs 50,8% dans le groupe époétine alfa),
- du score ECOG (57,1% de patients ECOG 1 dans le groupe luspatercept vs 51,9% dans le groupe époétine alfa et 2,2% de patients ECOG 2 dans le groupe luspatercept vs 9,9%),
- du taux médian d'EPO (77,25 U/L dans le groupe luspatercept vs 85,37 U/L dans le groupe époétine alfa),
- du statut SF3B1 (62,6% de patients avec un statut SF3B1 muté dans le groupe luspatercept vs 55,8% dans le groupe époétine alfa),
- de certains antécédents médicaux : hypertension artérielle (52,2% vs 45,3%), diabète de type 2 (22,0% vs 20,4%), hyperplasie bénigne de la prostate (15,4% vs 11,6%), fibrillation auriculaire (12,6% vs 13,3%), insomnie (8,8% vs 12,2%), arthrose (11,5% vs 10,5%) et reflux gastro-œsophagien (11,5% vs 10,5%).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse principale (et finale), le luspatercept a démontré sa supériorité par rapport à l'époétine alfa sur la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle pendant ≥ 12 semaines consécutives au cours des semaines 1 à 24, associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion : 60,4% vs 34,8%, soit une différence statistiquement significative de 25,4% (IC_{95%} = [15,8 ; 35,0], $p < 0,0001$ avec un seuil de significativité de 0,021 - OR estimé = 3,1 ; IC95% = 2,0 ; 4,8).

Concernant les analyses en sous-groupes, exploratoires, les résultats dans les différents sous-groupes étaient globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale (en faveur du luspatercept) à l'exception de ceux des analyses selon le statut RS (facteur de stratification de la randomisation). Les analyses suggèrent en effet l'absence de bénéfice du luspatercept en comparaison à l'époétine alfa chez les patients RS- qui représentaient respectivement 26,9% (n=49) et 27,6% (n=50) des patients inclus, avec une proportion de patients répondeurs dans ce sous-groupe de 46,9% dans le groupe luspatercept vs 50,0% dans le groupe époétine alfa (65,4% versus 29,2% chez les RS+). Le test d'interaction réalisé post-hoc a mis en évidence une interaction statistiquement significative ($p < 0,007$), en faveur d'une hétérogénéité de l'effet du traitement selon le statut RS (RS+ vs RS-) des patients.

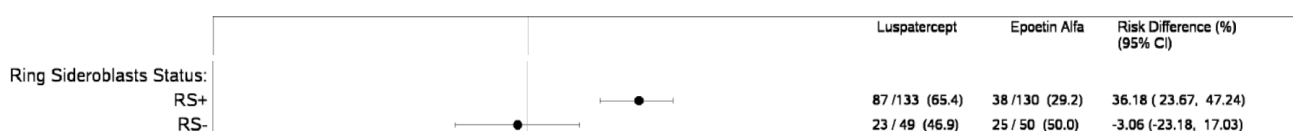


Figure 2. Critère principal de jugement : analyses en sous-groupes selon le statut RS (population ITT)

A noter qu'une proportion plus élevée de patients du groupe luspatercept a terminé les 24 premières semaines de traitement par rapport au groupe époétine alfa : respectivement 162 (soit 89,0%) vs 142 patients (soit 79,3%).

La durée médiane de la réponse chez les répondeurs (évaluée à partir de la plus longue période d'indépendance transfusionnelle), critère évalué à titre exploratoire, était de 71,9 (IC95% = 39,9 ; 83,9) semaines dans le groupe luspatercept vs 55,6 (IC95% = 39,9 ; 77,9) dans le groupe époétine alfa.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A la date de l'analyse principale (et finale), le luspatercept a démontré sa supériorité par rapport à l'époétine alfa sur :

- La proportion de patients atteignant une réponse érythroïde selon les critères IWG 2006 (*International Working Group*) pendant ≥ 56 jours consécutifs pendant les semaines 1 à 24 : 74,2% vs 53,0%, soit une différence statistiquement significative 21,5% (IC_{95%} [12,2-30,7], $p < 0,0001$ avec un seuil de significativité de 0,021). Par ailleurs, les résultats (exploratoires) dans le groupe RS+ étaient de 77,4% vs 48,5% et dans le groupe RS- de 65,3% vs 66,0%.
- La proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant 24 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24 : 47,8% vs 30,9%, soit une différence statistiquement significative = 16,3% (IC_{95%} [7,1 ; 25,4], $p = 0,0003$ avec un seuil de significativité de 0,021). Par ailleurs, les résultats (exploratoires) dans le groupe RS+ étaient de 50,4% vs 26,9% et dans le groupe RS- de 40,8% vs 42%.
- La proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24 : 68,1% vs 48,6%, soit une différence statistiquement significative = 18,8% (IC_{95%} [9,5 ; 28,0], $p < 0,0001$ avec un seuil de significativité de 0,021). Par ailleurs, les résultats (exploratoires) dans le groupe RS+ étaient de 72,2% vs 45,4% et dans le groupe RS- de 57,1% vs 58%.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude COMMANDS (population ITT)

Critère de jugement	Luspatercept N = 182	Epoétine alfa N = 181
Critère n°1 : réponse érythroïde selon les critères IWG 2006 pendant ≥ 56 jours consécutifs (semaines 1 à 24)		
Taux de réponse (IC95%), %	74,2 (67,2 ; 80,4)	53,0 (45,5 ; 60,5)
Différence vs époétine alfa (IC95%) ; p	21,5 (12,2 ; 30,7), p < 0,0001	
Critère n°2 : indépendance transfusionnelle en CGR pendant 24 semaines consécutives (semaines 1 à 24)		
Taux de réponse (IC95%), %	47,8 (40,4 ; 55,3)	30,9 (24,3 ; 38,2)
Différence vs époétine alfa (IC95%) ; p	16,3 (7,1 ; 25,4), p = 0,0003	
Critère n°3 : indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives (semaines 1 à 24)		
Taux de réponse (IC95%), %	68,1 (60,8 ; 74,8)	48,6 (41,1 ; 56,1)
Différence vs époétine alfa (IC95%) ; p	18,8 (9,5 ; 28,0), p < 0,0001	

Concernant les analyses en sous-groupes de ces critères de jugement secondaires, comme pour le critère de jugement principal, les résultats sont en faveur d'une hétérogénéité de l'effet du traitement selon le statut RS avec une absence de bénéfice du luspatercept chez les patients RS- (test d'interaction non réalisé).

Résultats sur les critères de jugements relatifs à la progression de la maladie et à la survie globale (analyses exploratoires)

A la date de l'analyse principale (et finale) :

- 5 (2,7%) patients du groupe luspatercept avaient progressé vers une LAM et 6 (3,3%) dans le groupe époétine alfa (HR = 0,913, IC_{95%} = 0,270 ; 3,082). Le délai médian entre la randomisation et la progression en LAM n'était pas évaluable lors de l'extraction des données.
- 39 (21,4%) patients du groupe luspatercept sont décédés et 38 décès (21,0%) dans le groupe époétine alfa (HR = 1,089, IC_{95%} = 0,686 ; 1,728).

Le laboratoire a également fourni des résultats d'analyses de suivi issues d'une extraction post-hoc. Ces résultats ont uniquement fait l'objet de publications sans rédaction d'un rapport d'étude et ne seront pas décrits en raison du caractère post-hoc.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude COMMANDS dans des analyses descriptives à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30²². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, et dans un contexte d'étude conduite en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

A titre informatif, dans les 2 groupes, les variations moyennes depuis l'inclusion n'ont pas atteint le seuil de différence minimale cliniquement pertinente définie au protocole que ce soit à 25 ou 49 semaines. A noter que pour le sous-score de fatigue, principal symptôme handicapant rapporté par les patients, les données suggèrent une amélioration cliniquement pertinente dans le groupe EPO mais pas dans le groupe luspatercept (variation moyenne de -3,5 sous luspatercept versus -8,6 sous EPO à 25 semaines et de -3,0 versus -7,2 à 49 semaines, avec une différence minimale importante fixée à -4,0 dans le protocole).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques : étude COMMANDS chez les patients naïfs d'ASE

A la date de l'analyse principale (et finale), la durée médiane de traitement était supérieure dans le groupe luspatercept : 51,3 semaines (min-max : 3-196), soit environ 12,8 mois, vs 37,0 semaines (min-max : 1-202), soit environ 9,3 mois, dans le groupe époétine alfa, avec respectivement 89% et 79,3% des patients ayant complété 24 semaines et 55,5% vs 42,5% ayant complété 48 semaines de traitement. Le nombre médian de doses reçues était de 16,5 dans le groupe luspatercept vs 33,0 dans le groupe époétine alfa.

L'ensemble des résultats de tolérance présentés ci-après sont issus de la population d'analyse de tolérance (n = 361) correspondant aux patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement.

Tolérance générale

Au moins un EI a été rapporté chez 178 (97,8%) patients du groupe luspatercept vs 165 (92,2%) du groupe époétine alfa, dont respectivement 61 (33,5%) vs 36 (20,1%) au moins un EI considéré comme lié au traitement. **Rapporté à la durée de traitement, le taux d'incidence pour 100 patients-années (TIAE/100 patients-année) était de 608 dans le groupe luspatercept vs 413,5.**

De façon générale, la fréquence des EI dans le groupe luspatercept augmentait avec l'augmentation de la dose maximale administrée.

Les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) dans au moins un des groupes de traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous.

²² Questionnaire validé composé de 30 items évaluant 15 dimensions de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL). Il comprend un score d'état de santé global ainsi que des scores pour 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle, émotionnelle, cognitive et sociale), 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées/vomissements et douleur) et 6 items individuels (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières).

Tableau 4 : EI les plus fréquents (≥ 10% des patients) dans au moins un des groupes de traitement

Événements indésirables	Luspatercept N = 182		Epoétine alfa N = 179	
	N (%)	TIAE/100 patients-année	N (%)	TIAE/100 patients-année
Fatigue	32 (17,6)	15,7	13 (7,3)	7,7
Diarrhée	32 (17,6)	16	25 (14,0)	15,7
COVID-19	27 (14,8)	12,6	28 (15,6)	17,2
Hypertension artérielle	27 (14,8)	13,3	16 (8,9)	9,8
Œdème périphérique	26 (14,3)	12,5	14 (7,8)	8,3
Dyspnée	26 (14,3)	12,4	14 (7,8)	8,3
Nausée	26 (14,3)	12,5	15 (8,4)	9
Asthénie	25 (13,7)	12,1	29 (16,2)	19
Vertiges	23 (12,6)	11,1	16 (8,9)	10,2
Dorsalgie	22 (12,1)	10,5	16 (8,9)	9,9
Anémie	22 (12,1)	10,2	19 (10,6)	12
Céphalée	20 (11,0)	9,4	15 (8,4)	9,3
Arthralgie	16 (8,8)	7,6	20 (11,2)	11,8
Pneumonie	9 (4,9)	4	18 (10,1)	10,6

Événements indésirables de grade 3/4

Au moins un EI de grade 3/4 a été rapporté chez 107 (58,8%) patients du groupe luspatercept vs 88 (49,2%) patients du groupe époétine alfa (75,4/100 PA vs 70/100 PA).

Les EI de grade 3/4 les plus fréquents dans au moins un des groupes de traitement ont été :

- Hypertension artérielle chez 18 (9,9%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 8,5) vs 8 (4,5%) patients du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 4,8),
- Anémie chez 16 (8,8%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 7,3) vs 14 (7,8%) patients du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 8,5).

Événements indésirables graves

Au moins un EI grave a été rapporté chez 82 (45,1%) patients du groupe luspatercept vs 71 (39,7%) patients du groupe époétine alfa, (45,2/100 PA vs 50,8/100 PA).

Les EI graves les plus fréquents dans le groupe luspatercept ont été la COVI-19, les pneumonies et le SMD (3,3% (TIAE/100 PA = 2,6) vs 4,5% (TIAE/100 PA = 4,5) dans le groupe EPO).

Décès

Au cours de l'étude, 77 (21,3%) patients sont décédés : 39 (21,4%) patients du groupe luspatercept vs 38 (21,2%) du groupe époétine alfa. Les décès sont survenus au cours de la période de traitement pour 15 (8,2%) patients du groupe luspatercept vs 14 (7,8%) du groupe époétine alfa. La cause du décès était un EI pour 11 (6,0%) patients du groupe luspatercept vs 14 (7,8%) du groupe époétine alfa.

Un EI ayant conduit au décès d'un patient a été considéré lié au traitement. Il s'agissait d'une LAM, signalée chez un homme de 78 ans ayant reçu 3 doses (1 mg/kg) de luspatercept. Le patient a reçu la dernière dose de luspatercept au jour 43 de l'étude, a été diagnostiqué d'une LAM au jour 81 et est décédé au jour 83.

A noter que 4 patients du groupe luspatercept sont décédés sans information sur leur décès.

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total, 21 (11,5%) patients du groupe luspatercept vs 13 (7,3%) du groupe époétine alfa ont arrêté le traitement en raison d'un EI (9,1/100 PA versus 7,3/100 PA respectivement). Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient notamment :

- Les SMD (y compris la progression vers un SMD à haut risque) chez 6 (3,3%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 2,6) vs 3 (1,7%) patients du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 1,7),
- La transformation en LAM chez 2 (1,1%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 0,9) vs 1 (0,6%) patients du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 0,6).

Événements indésirables d'intérêt particulier

Certains EI d'intérêt particulier avaient des taux d'incidence plus élevés dans le groupe luspatercept par rapport au groupe époétine alfa. Ces EI sont brièvement présentés ci-dessous.

Tumeurs malignes

Des tumeurs malignes ont été déclarées chez 16 (8,8%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 7,1) vs 10 (5,6%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 5,9).

Parmi les 16 patients du groupe luspatercept ayant présenté une tumeur maligne, 8 concernaient des organes solides (cancer du sein, carcinome du col de l'utérus, cancer rectal avec métastases hépatiques, tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, carcinome épidermoïde de la cavité buccale, cancer des amygdales, cancer de la prostate et carcinome urothélial).

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques (ETE) ont été déclarés chez 9 (4,9%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 4) vs 5 (2,8%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 2,9). Il s'agissait de 4 EI graves (dont 3 ayant conduit au décès) dans le groupe luspatercept et de 3 EI graves (dont 1 ayant conduit au décès) dans le groupe EPO.

Hypertension artérielle

Des hypertensions artérielles ont été déclarées chez 29 (15,9%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 14,5) vs 17 (9,5%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 10,4).

Atteintes rénales

Des atteintes rénales ont été déclarées chez 16 (8,8%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 PA = 7,4) vs 12 (6,7%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 PA = 7,1).

Réactions liées à l'immunogénicité

Des réactions de type hypersensibilité ont été déclarées chez 7 (3,8%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 patients-années = 3,1) vs 3 (1,7%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 patients-années = 1,7). Des réactions locales au site d'injection ont été déclarées chez 5 (2,7%) patients du groupe luspatercept (TIAE/100 patients-années = 2,2) vs 1 (0,6%) du groupe époétine alfa (TIAE/100 patients-années = 0,6).

Parmi les 13 patients ayant développé des Ac anti-médicaments au cours de la phase de traitement, 12 (6,9%) présentaient des Ac neutralisants. A noter que les patients ayant développé des anticorps neutralisants ont présenté plus d'EI graves que ceux sans Ac neutralisants (respectivement 69,4% vs 45,7%).

3.3.2 Données issues du PGR

Depuis le dernier avis de la Commission en date du 16/06/2021¹² relatif à la demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans le « traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une β -thalassémie », de nouveaux risques ont été ajoutés au PGR mais uniquement pour la population atteinte de β -thalassémie (masses d'hématopoïèse extra-médullaires et Fractures osseuses).

Le résumé des risques du PGR en vigueur de REBLOZYL (luspatercept) (version 3.3, 08/02/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Evénements thromboemboliques (seulement chez les patients atteints de β-thalassémie transfusion dépendante et non transfusion dépendante avec splénectomie) – Masses d'hématopoïèse extra-médullaires (chez les patients atteints de β-thalassémie transfusion dépendante et non transfusion dépendante)
Risques importants potentiels	– Tumeurs malignes hématologiques (incluant la LAM) – Utilisation hors AMM dans la population pédiatrique (toxicité du luspatercept sur le développement) – Utilisation chez la femme enceinte ou allaitant – Fractures osseuses (chez les patients atteints de β-thalassémie non-transfusion dépendante)
Informations manquantes	– Tolérance au long cours

Des mesures additionnelles de réduction des risques sont prévues pour le risque d'utilisation de luspatercept chez la femme enceinte ou allaitant :

- Checklist à destination des professionnels de santé afin de les informer sur le risque d'utilisation de luspatercept chez la femme enceinte ou allaitant,
- Carte patiente à destination des femmes en âge de procréer afin de les informer sur le risque d'utilisation de luspatercept chez la femme enceinte ou allaitant.

Une étude de sécurité post-autorisation promue par BMS est prévue pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de réduction des risques de luspatercept en Europe (ACE-536-MDS-005).

3.3.3 Données issues des PBRER

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence en date du 16/06/2021¹² dans le cadre de la demande d'inscription de REBLOZYL (luspatercept) dans le « traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion associée à une β -thalassémie », 3 PBRER ont été soumis à l'EMA (4, 5 et 6) couvrant la période du 25/12/2021 au 24/06/2023.

Aujourd'hui, le luspatercept est autorisé dans 56 pays. Sa première AMM a été accordée le 8 novembre 2019 aux États-Unis.

A la date de cut-off du dernier PBRER disponible (24/06/2023) :

- Environ 1278 patients ont été exposés au luspatercept dans le cadre d'études cliniques dont 546 étaient toujours en aveugle du traitement,
- Le nombre cumulé de patients traités depuis le début de sa commercialisation est estimé à 27 159 patients.

Au cours de la période couverte par les 3 nouveaux PBRER mis à disposition, aucun nouveau signal de tolérance n'a été signalé.

3.3.4 Données issues du RCP

3.3.4.1 Résumé du profil de sécurité dans les SMD

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant REBLOZYL (chez au moins 15 % des patients) traités dans le cadre d'un SMD étaient la fatigue, la diarrhée, les nausées, l'asthénie, les sensations vertigineuses, l'œdème périphérique et la dorsalgie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) incluaient les événements d'hypertension (12,5 %), la syncope (3,6 %), la dyspnée (2,7 %), la fatigue (2,4 %) et la thrombopénie (2,4 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés (chez au moins 1 % des patients) étaient les infections des voies urinaires (1,8 %), la dyspnée (1,5 %) et la dorsalgie (1,2 %).

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

Un arrêt du traitement pour cause d'événement indésirable est survenu chez 10,1 % des patients traités par luspatercept. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept était la progression du SMD sous-jacent.

Des reports du traitement en raison d'un taux d'Hb $\geq 12,0$ g/dl avant l'administration sont survenus chez 24,3 % des patients traités par luspatercept. »

Immunogénicité

« Les résultats combinés des études menées chez des patients atteints d'un SMD dépendants des transfusions ont montré que les patients ayant développé des anticorps anti-luspatercept sous traitement étaient plus susceptibles de présenter un événement indésirable apparu sous traitement grave (69,4 % [25/36] chez les patients positifs pour les anticorps anti-luspatercept contre 45,7 % [164/359] chez les patients négatifs pour les anticorps anti-luspatercept) ou un événement indésirable apparu sous traitement de grade 3 ou 4 (77,8 % [28/36] chez les patients positifs pour les anticorps anti-luspatercept contre 56,8 % [204/359] chez les patients négatifs pour les anticorps anti-luspatercept) par rapport aux patients n'ayant pas développé d'anticorps anti-luspatercept ».

Populations particulières

Les deux paragraphes suivants ont été ajoutés par rapport à la précédente version du RCP (avant cette extension d'indication).

« Patients atteints d'un SMD sans sidéroblastes en couronne (RS-)

Les patients RS- sont plus susceptibles de présenter des événements indésirables graves, des événements indésirables apparus sous traitement de grade 5, des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou une réduction de dose par rapport aux patients avec sidéroblastes en couronne (RS+). Dans les deux groupes de traitement de l'étude ACE-536-MDS-002, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée chez les patients RS- que chez les patients RS+. La comparaison des sous-groupes du groupe luspatercept définis en fonction du statut RS a montré une fréquence plus élevée d'asthénie, de nausées, de vomissements, de dyspnée, de toux, d'événements thromboemboliques, d'augmentation de l'alanine aminotransférase, d'augmentation de l'aspartate aminotransférase et de thrombopénie dans le sous-groupe RS-.

Patients atteints d'un SMD avec statut mutationnel SF3B1 non muté

Les patients ayant le statut mutationnel SF3B1 non muté sont plus susceptibles de présenter des événements indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4, des événements indésirables graves, des événements indésirables apparus sous traitement de grade 5, des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement, une réduction de dose ainsi qu'une interruption du traitement

par rapport aux patients ayant le statut mutationnel SF3B1 muté. Les effets indésirables connus de luspatercept survenus à une fréquence plus élevée d'au moins 3 % dans le sous-groupe SF3B1 non muté du groupe luspatercept étaient les vomissements, la dyspnée et l'hypertension. »

3.3.4.2 Modifications du RCP

Par rapport à la précédente version du RCP (en vigueur avant cette extension d'indication) :

- **Des EI ont été ajoutés à la liste des EI survenus chez les patients traités par luspatercept dans le cadre des études pivots dans le SMD :**
 - EI « fréquents : thrombopénie, déshydratation, appétit diminué, état confusionnel, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, tachycardie, gêne abdominale, hyperhidrose, myalgie, faiblesse musculaire, atteinte rénale, douleur thoracique non cardiaque, ALAT augmentée, ASAT augmentée, « bilirubine sanguine augmentée, gammaglutamyltransférase augmentée.
 - ET « très fréquents » : déséquilibres électrolytiques, œdème périphérique.
- **Certaines fréquences d'EI survenus chez les patients traités par REBLOZYL dans le cadre des études pivots dans le SMD ont été modifiées :**
 - Fréquence des « bronchites » passant de « très fréquent » à « fréquent »
 - Fréquence des « hypertensions » passant de « fréquent » à « très fréquent »
- Les nausées, la diarrhée, l'hypertension, la dyspnée ont été ajoutés à la liste des EI survenant plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.
- La fréquence d'arrêt de traitement pour EI est passée de 2,0% à 10,1% des patients traités.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Dans l'étude COMMANDS, le luspatercept a démontré qu'il permettait une réduction du recours aux transfusions par rapport à l'EPO sur les critères suivants :

- Indépendance transfusionnelle pendant ≥ 12 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24, associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion,
- Indépendance transfusionnelle pendant 24 semaines consécutives pendant les semaines 1 à 24.

Cette réduction du recours à la transfusion devrait permettre d'espacer les venues en hôpital de jour pour transfusion, et contribuer à préserver la ressource en dons de sang. ,.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MAXILUS	Phase IIIb, randomisée, ouverte, Evaluer l'efficacité et la tolérance de luspatercept administré à la dose maximale approuvée chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique présentant un risque IPSS-R très faible, faible ou intermédiaire et nécessitant des transfusions de culots de globules rouges	Q1 2026
ACE-536-LFTU-001 NCT04064060	Phase IIIb, monobras, en ouvert Evaluer la tolérance au long cours de luspatercept chez les patients ayant participé aux études sur luspatercept	Q2 2028

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
INDEPENDENCE (MFTD)	Phase III, randomisée, en double aveugle, Comparaison de Luspatercept (ACE-536) versus placebo chez des sujets atteints de myéloblastose associée à un néoplasme myéloprolifératif et recevant un traitement concomitant par inhibiteur de JAK et nécessitant des transfusions de culots de globules rouges.	Q1 2025
ACE-536-B-THAL-004 NCT04143724	Phase IIa, en ouvert Evaluer la tolérance et la pharmacocinétique de luspatercept au sein d'une population pédiatrique atteinte de β -thalassémie nécessitant des transfusions sanguines régulières.	Q2 2026
ELEMENT (SMD NTD 1L)	Phase III, randomisée, en ouvert, Comparaison de luspatercept versus époétine alfa dans le traitement de l'anémie due au syndrome myélodysplasique (SMD) chez des patients à risque très faible, faible ou intermédiaire (IPSS-R), naïfs d'ASE et ne dépendant pas des transfusions sanguines.	Q2 2027
ACE-536-LFTU-001 NCT04064060	Phase IIIb, monobras, en ouvert Evaluer la tolérance au long cours de luspatercept chez les patients ayant participé aux études sur luspatercept	Q2 2028

4. Discussion

Dans le cadre de cette nouvelle évaluation de REBLOZYL (luspatercept) suite à l'extension des indications AMM, le laboratoire a déposé les données issues d'une nouvelle étude de phase III (COMMANDS) contrôlée versus époétine alfa (EPO), randomisée, en ouvert, qui a inclus 362 **patients adultes atteints d'une anémie due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire (selon l'IPSS-R), naïfs d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et dépendants des transfusions.**

Dans cette étude, la supériorité du luspatercept versus EPO en termes d'efficacité a été démontrée sur la proportion de patients ayant atteint :

- Une indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives au cours des semaines 1 à 24, associée à une augmentation concomitante du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : 60,4% vs 34,8%, soit une différence absolue de 25,4% (IC95% = [15,8 ; 35,0] ; $p < 0,0001$) ;
- Une réponse érythroïde selon les critères IWG 2006 (*International Working Group*) pendant ≥ 56 jours consécutifs au cours des semaines 1 à 24 : 74,2% vs 53,0%, soit une différence absolue de 21,5% (IC95% = [12,2 ; 30,7] ; $p < 0,0001$) ;

- Une indépendance transfusionnelle en CGR pendant 24 semaines consécutives au cours des semaines 1 à 24 : 47,8% vs 30,9% soit une différence absolue de 16,3% (IC95% = [7,1 ; 25,4] ; $p = 0,0003$) ;
- Une indépendance transfusionnelle en CGR pendant ≥ 12 semaines consécutives au cours des semaines 1 à 24 : 68,1% vs 48,6% soit une différence absolue de 18,8% (IC95% = [9,5 ; 28,0] ; $p < 0,0001$).

Le profil de tolérance REBLOZYL (luspatercept) était globalement similaire et conforme à celui déjà connu dans une population atteinte de SMD. L'étude COMMANDS montrent néanmoins une fréquence globalement plus élevée d'événements indésirables (EI) sous luspatercept par rapport à l'époétine alfa notamment pour les EI de grade 3/4 et certains EI d'intérêt particulier (tumeurs malignes, événements thromboemboliques, hypertension artérielle, atteintes rénales et réactions liées à l'immunogénicité). Même si la durée médiane de traitement était supérieure dans le groupe luspatercept (12,8 vs 9,3 mois), le taux d'incidence global ajusté sur la durée d'exposition, exprimé pour 100 patients-années, est resté supérieur dans le groupe luspatercept (608,0 versus 413,5), y compris pour les EI de grade 3/4 et certains EI d'intérêt particulier dont l'hypertension artérielle (14,5 versus 10,4) et dans une moindre mesure les événements thromboemboliques (4,0 versus 2,9), les tumeurs malignes (7,1 versus 5,9), et les réactions d'hypersensibilité (3,1 versus 1,7) et au site d'injection (2,2 versus 0,6). Les nausées, les vomissements, les œdèmes périphériques et la dyspnée ont également été plus fréquents sous luspatercept. De plus, même si la proportion de patients ayant arrêté le traitement était plus élevée dans le groupe époétine alfa, une proportion plus importante de patient a arrêté le traitement par luspatercept en raison d'un EI. Enfin, un EI ayant conduit au décès d'un patient (LAM) a été considéré lié au luspatercept. A noter également que 6,9% des patients du groupe luspatercept ont développé des anticorps neutralisants et ont présenté plus d'EI graves que ceux sans anticorps neutralisants (respectivement 69,4% vs 45,7%).

Dans les deux groupes de traitement, les EI graves et les EI entraînant l'arrêt du traitement ont été plus fréquents chez les patients RS- en comparaison aux patients RS+, et chez les patients avec un statut SF3B1 non muté en comparaison à ceux avec un statut SF3B1 muté.

L'évolution de la fatigue et de la qualité de vie a été évaluée à titre exploratoire.

Cependant, la portée des résultats de cette nouvelle étude est limitée par les points suivants :

- Le caractère ouvert de l'étude est une source potentielle de biais, en particulier pour l'évaluation du critère de jugement principal qui comporte une part de subjectivité. En effet, la connaissance du traitement peut influencer la décision de transfuser ou d'interrompre le traitement d'un patient, et ce malgré l'ajout d'une augmentation du taux d'hémoglobine au critère de jugement principal afin de renforcer son objectivité et de réduire le biais par rapport à l'indépendance transfusionnelle seule.
- Le critère de jugement principal, bien que considéré comme cliniquement pertinent et validé par les autorités réglementaires (EMA et FDA), est un critère d'évaluation intermédiaire et en partie subjectif car il est sensible au seuil de transfusion des différents centres ainsi que des pratiques particulières durant la période COVID. De plus, en raison de l'effet du luspatercept qui devrait se manifester plus rapidement que celui de l'époétine alfa sur les taux d'hémoglobine, l'évaluation réalisée à 24 semaines pourrait être prématurée et avoir favorisé le traitement par luspatercept. Néanmoins, les résultats des analyses de sensibilité et des analyses à plus long terme, qui sont malgré tout exploratoires, restent en faveur du luspatercept.
- Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées à court terme (à 24 semaines) dans un contexte d'anémie chronique. Des incertitudes subsistent sur l'efficacité du traitement à plus long terme notamment au regard des données qui montrent que :

- Seuls 55,5% des patients sous luspatercept ont complété 48 semaines de traitement (vs 42,5% des patients sous époétine alfa),
- A la date de l'analyse finale, 57,1% des patients sous luspatercept avaient arrêté le traitement (vs 70,4% des patients sous époétine alfa).
- Les résultats des analyses en sous-groupe selon le statut RS, qui était un facteur de stratification, suggèrent que l'effet du traitement sur l'indépendance transfusionnelle dépend du statut RS (interaction qualitative statistiquement significative, testée post-hoc), avec un effet possiblement restreint aux seuls patients RS+ et un effet délétère chez les patients RS-.
- La population incluse est peu représentative de la population réelle en France des patients atteints de SMD de bas risque dépendants des transfusions selon le statut RS à l'inclusion, sans que cet écart ne soit justifié. En effet, d'après les données épidémiologiques, les patients RS+ représentent environ 10 à 20 % de cette population alors qu'ils constituaient 72,5% des patients dans l'étude.
- Le profil de tolérance du luspatercept est apparu moins favorable que celui de l'époétine alfa, avec une augmentation globale des taux d'incidence d'EI et des arrêts de traitement en raison d'un EI.
- De manière paradoxale et non expliquée à ce jour, bien que les résultats d'efficacité montrent une réduction du recours aux transfusions sous luspatercept en comparaison à l'époétine alfa, les données disponibles ne suggèrent pas de bénéfice du luspatercept sur la fatigue. Il a notamment été rapporté un taux d'incidence de l'EI fatigue plus élevé sous luspatercept (15,7 vs 7,7 pour 100 patients-années sous EPO), mais à l'inverse un taux d'incidence de l'EI asthénie plus faible (12,1 vs 19 pour 100 patients-années). L'absence d'effet cliniquement pertinent du luspatercept sur la fatigue contrairement à l'EPO est également suggérée par l'évolution du sous-score de fatigue du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui présente l'intérêt d'être évalué par le patient (variation moyenne de -3,5 sous luspatercept versus -8,6 sous EPO à 25 semaines et de -3,0 versus -7,2 à 49 semaines, avec une différence minimale importante fixée à -4,0 dans le protocole). Ce point soulève des interrogations importantes dans un contexte où la fatigue est l'un des symptômes les plus invalidants pour les patients atteints de SMD de bas risque et contribuant à altérer fortement la qualité de vie.
- L'absence de résultat robuste sur la durée maximale de l'indépendance transfusionnelle, le délai jusqu'à l'indépendance transfusionnelle, la variation de l'hémoglobinémie et la réduction des CGR transfusés n'était disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation sur ces critères de jugement ;
- L'absence de données de tolérance à long terme (médiane de 11,8 mois avec un maximum de 45,1 mois).
- L'absence de résultat robuste sur des critères de jugement cliniquement pertinents tels que la progression de la maladie et la survie globale.
- L'absence de résultat robuste sur les critères de qualité de vie compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ces critères et de leurs évaluations exploratoires, dans un contexte où la qualité de vie est fortement altérée dans cette maladie.
- L'absence de données chez les patients atteints de SMD associé à une délétion 5q, non inclus dans l'étude COMMANDS.

A noter que le nouveau libellé d'AMM inclus désormais également les patients sans sidéroblastes en couronne (RS-) qui ont présenté une réponse non satisfaisante à l'EPO ou qui y sont inéligibles, bien qu'il n'existe pas d'étude comparative ayant évalué le luspatercept dans cette population (ces patients ont été exclus de l'étude MEDALIST et l'étude COMMANDS n'a inclus que de patients naïfs d'ASE).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats dans l'ensemble de la population de l'indication d'AMM évaluée, l'impact supplémentaire sur

la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré chez les patients naïfs d'ASE. Il est attendu un impact sur le parcours de soin du patient compte tenu du bénéfice démontré à court terme sur l'épargne transfusionnelle, mais cet impact n'est pas démontré à ce jour.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire **chez les patients adultes naïfs d'agents stimulants (ASE)**, REBLOZYL (luspatercept) est **une option thérapeutique de 1^{ère} intention uniquement chez les patients avec sidéroblastes en couronne (RS+) et sans délétion 5q**.

Dans cette population, REBLOZYL (luspatercept) représente une alternative aux ASE (thérapie à base d'EPO) qui sont actuellement le traitement de référence. A noter que seule l'époétine alfa EPREX et ses biosimilaires BINOCRIT et RETACRIT disposent d'une AMM spécifique dans le traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de SMD primitifs de risque faible ou intermédiaire.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques doit notamment prendre en compte les données cliniques disponibles à ce jour, avec, en comparaison à l'époétine alfa :

- Un bénéfice de REBLOZYL (luspatercept) en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme (analyse principale à 24 semaines et données exploratoires à 48 semaines),
- Un profil de tolérance globalement moins favorable, avec des événements indésirables plus fréquents notamment hypertension artérielle et dyspnée,
- L'absence d'amélioration démontrée sur la qualité de vie et la fatigue, faisant partie des principaux objectifs de la prise en charge des patients avec un SMD de risque très faible à intermédiaire et dépendants de la transfusion,
- L'absence de bénéfice démontré sur la progression de la maladie.

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

REBLOZYL (luspatercept) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez :

- Les patients naïfs d'ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-). En effet les données disponibles chez ces patients ne permettent pas d'écarter une perte de chance en termes d'efficacité en comparaison à l'époétine alfa,
- Les patients naïfs d'ASE présentant une délétion du chromosome 5 (5q) et les patients en échec ou inéligibles aux ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-), faute de données cliniques robustes dans ces populations notamment en comparaison aux ASE (populations non incluses dans les essais pivot).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu (**adultes naïfs d'ASE avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q**) sont limités aux spécialités suivantes :

- EPREX (époétine alfa), Janssen-Cilag,
- BINOCRIT (époétine alfa), Sandoz,
- RETACRIT (époétine zêta), Pfizer,
- ARANESP (darbépoétine alfa), recommandé et utilisé en première ligne mais ne possède pas d'AMM dans l'indication évaluée.

5.3 Service Médical Rendu

- Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines. Ils évoluent en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas et représentent les états pré-leucémiques les plus fréquents de l'adulte. La médiane de survie des patients atteints de SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire est estimée entre 3 et 8,8 ans.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - **Important** uniquement dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire chez les adultes naïfs d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) **avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q**,
 - **Non établi** dans les autres situations couvertes par l'extension d'AMM à savoir :
 - Les patients naïfs d'ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-). En effet les données disponibles chez ces patients ne permettent pas d'écarter une perte de chance en termes d'efficacité en comparaison à l'époétine alfa,
 - Les patients naïfs d'ASE présentant une délétion du chromosome 5 (5q) et les patients en échec ou inéligibles aux ASE sans sidéroblastes en couronne (RS-), faute de données cliniques dans ces populations notamment en comparaison aux ASE (populations non incluses dans les essais pivot).
- Il s'agit d'une option thérapeutique de 1^{ère} intention uniquement chez les patients adultes naïfs d'agents stimulants (ASE), avec sidéroblastes en couronne (RS+) et sans délétion 5q, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1). Il n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'extension d'indication.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,

- avec un éventuel impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient de par la réduction du nombre de besoins transfusionnels et du nombre de jours d'hospitalisations associés,

REBLOZYL (luspatercept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans l'extension d'indication faisant l'objet de l'évaluation.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REBLOZYL 25 mg et 75 mg (luspatercept), poudre pour solution injectable, dans le cadre de l'extension d'indication est :

- important uniquement dans « le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire chez les adultes naïfs d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q »,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'extension d'AMM.

Par ailleurs cette évaluation n'est pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de l'avis du 2 juin 2021 dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM dans le syndrome myélodysplasique (« Patients avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles » : SMR important chez les patients sans délétion 5q et SMR insuffisant chez les patients avec délétion 5q).

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de REBLOZYL 25 mg et 75 mg (luspatercept), poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu, à savoir « le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire chez les adultes avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q », et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription REBLOZYL 25 mg et 75 mg (luspatercept), poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

➔ **Dans le périmètre de remboursement retenu**

Compte tenu :

- des données disponibles issues de l'étude de phase III démontrant la supériorité du luspatercept versus époétine alfa en termes d'indépendance transfusionnelle à court terme (24 semaines),

- de la pertinence clinique de ce critère et du bénéfice observé,

et malgré :

- le caractère ouvert de l'étude,
- l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie et sur la fatigue, principal symptôme responsable du handicap fonctionnel,
- le profil de tolérance du luspatercept globalement moins favorable que celui de l'époétine alfa,
- l'absence de données comparatives robustes sur la durée de réponse et l'hémoglobinémie,
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à long terme, de même que sur les critères cliniques d'intérêt tels que la survie des patients et la progression de la maladie,

la Commission considère que REBLOZYL (luspatercept) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux agents de stimulation de l'érythropoïèse (thérapie à base d'EPO) dans le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, chez les adultes naïfs d'agents de stimulation de l'érythropoïèse avec sidéroblastes en couronne et sans délétion 5q.

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

Sans objet.

5.5 Population cible

Dans cette extension d'indication, la population cible de REBLOZYL (luspatercept) correspond aux patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique de risque très faible, faible et intermédiaire (SMD-LR), naïfs d'ASE, sans délétion 5q et avec sidéroblastes en couronne (RS+).

En France, le nombre de nouveaux cas de syndromes myélodysplasiques a été estimé en 2018 à 4 735 ²³.

Selon la littérature, les SMD-LR représentent entre 77% et 89% des SMD ^{11, 24}, soit entre 3 646 et 4 214 patients. La proportion de patients qui auraient une anémie symptomatique serait de l'ordre de 80%²⁵, soit entre 2917 et 3371 patients.

Selon les données de l'étude EDELWEISS réalisée et fournie par le laboratoire, utilisant les données de l'Échantillon du Système National des Données de Santé (ESND), la proportion de patients présentant une dépendance transfusionnelle à l'initiation du premier traitement peut être estimée entre 29 et 33% (en fonction de la définition de transfusion dépendance appliquée), soit entre 846 et 1 113 patients.

Enfin, selon la littérature :

- L'association d'une délétion chromosomique 5q chez les patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronne est rare ^{5, 6} ;

²³ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. Disponible sur : [Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim](#)

²⁴ Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020.

²⁵ Santini V. Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol. 2015.

- Les patients RS+ représenteraient environ 13% des patients⁷ ;

Portant ainsi le nombre de patients sans délétion 5q et RS+ entre 110 et 145 patients.

Ainsi, la population cible est estimée au maximum à 150 nouveaux patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.