



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU 5-AZACITIDINE (VIDAZA[®]) DANS LES CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUÉBEC

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Revue d'utilisation et analyse descriptive

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 11 juin 2015

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux patients ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de juin de l'année 2015. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	7
1.1. BUT ET OBJECTIFS	9
1.2. MÉTHODOLOGIE	9
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION	11
2.1 POPULATION	11
2.2 INDICATION DU 5-AZA	12
2.3 STATUT DU 5-AZA À LA FIN DE LA COLLECTE DE DONNÉES	15
SECTION 3. POPULATION « SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE »	17
3.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION (POPULATION SMD)	17
3.2. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT (POPULATION SMD)	19
3.3. RÉPONSE AU TRAITEMENT (POPULATION SMD)	21
3.4. TRAITEMENT CONCOMITANT (POPULATION SMD)	24
3.5. RÉPONSE HÉMATOLOGIQUE AU TRAITEMENT (POPULATION SMD)	25
3.6. BESOINS TRANSFUSIONNELS	26
3.7. RÉPONSE PLAQUETTAIRE	27
3.8. RÉPONSE DES NEUTROPHILES	29
3.9. CYTOPÉNIE MULTIPLES	30
3.10. RÉPONSE (POPULATION SMD)	31
SECTION 4. POPULATION « LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÛE »	38
4.1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION (POPULATION LMA)	38
4.2. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT (POPULATION LMA)	40
4.3. TRAITEMENT AU 5-AZA (POPULATION LMA)	41
4.4. RÉPONSE AU TRAITEMENT (POPULATION LMA)	41
4.5. TRAITEMENT CONCOMITANT (POPULATION LMA)	42
4.6. RÉPONSE HÉMATOLOGIQUE AU TRAITEMENT (POPULATION LMA)	44
4.7. BESOINS TRANSFUSIONNELS	45
4.8. RÉPONSE PLAQUETTAIRE	45
4.9. RÉPONSE DES NEUTROPHILES	46
4.10. CYTOPÉNIES MULTIPLES	47
4.11. RÉPONSE (POPULATION LMA)	48
SECTION 5. POPULATION « AUTRES INDICATIONS »	53
SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES	56
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES	58
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	66
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	67
GLOSSAIRE	68

RÉSUMÉ

Contexte

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des désordres néoplasiques de la moelle osseuse se traduisant par une déficience progressive de l'hématopoïèse, des cytopénies, des anomalies des cellules sanguines et une propension à la transformation en leucémie myéloïde aigüe (LMA). Le traitement du SMD demeure à visée palliative, car il n'existe actuellement aucun traitement curatif outre la greffe allogénique de cellules souches. Toutefois, cette option n'est que rarement envisagée en raison de l'âge avancé de la plupart des patients atteints de SMD et de la présence de comorbidités [1-5].

Outre les traitements classiques (allogreffe, chimiothérapie classique, etc.), des molécules telles l'azacitidine (5-azacitidine [5-AZA]) et la décitabine ont fait l'objet d'études. Dans les études cliniques, le 5-AZA a démontré une efficacité supérieure en termes d'amélioration du bilan sanguin, de survie médiane et de qualité de vie comparativement aux soins de support [6, 7]. Le coût du traitement par 5-AZA demeure élevé (environ 5000 \$ par cycle pour un patient de 1,73 m² selon la liste de prix de McKesson datant du 31 mars 2015) même s'il permet, selon certaines données, de diminuer les coûts associés aux traitements de support.

Le 5-AZA (Vidaza®) exercerait ses effets antinéoplasiques par le biais de multiples mécanismes, dont la cytotoxicité sur les cellules hématopoïétiques anormales dans la moelle osseuse et l'hypométhylation de l'ADN. L'hypométhylation de l'ADN des gènes méthylés peut rétablir le fonctionnement normal de gènes indispensables à la différenciation et à la prolifération cellulaire [8].

Le 5-AZA est officiellement indiqué au Canada pour le traitement des patients adultes qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont atteints de SMD de risque intermédiaire-2 et élevé, selon l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) et de LMA avec 20 à 30 % de blastes et dysplasie multilignée, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8].

Au Québec, il figure à la *Liste de médicaments – Établissements* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à titre de médicament d'exception pour les mêmes indications à condition que le patient ait un statut de performance selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) inférieur ou égal à 2. La Liste précise qu'on devrait cesser le traitement en présence d'une progression à la suite d'une réponse partielle ou complète ou d'une transformation en LMA en cours de traitement. Elle précise également qu'il faut interrompre le traitement après six cycles s'il y a aggravation des cytopénies ou augmentation du nombre de blastes [9].

En janvier 2011, le PGTM avait émis une recommandation favorable après avoir évalué l'utilisation du 5-AZA pour le traitement du SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic du SMD) ou d'une LMA caractérisée par un taux de blastes entre 20 et 30 % et une dysplasie de lignées multiples chez des personnes non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 2 [1]. Le but de cette analyse descriptive est de revoir l'utilisation que font les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec de cette molécule depuis la mise en place de cette recommandation.

Méthodologie

Il s'agit d'une analyse rétrospective concernant des patients ayant reçu du 5-AZA dans un des quatre CHU pour adultes du Québec pendant la période comprise entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013. Les principaux objectifs consistaient à recueillir de l'information sur les diverses indications justifiant l'usage du 5-AZA et à réaliser une revue de son utilisation pour le traitement du SMD et de la LMA à partir de critères tirés de la publication du PGTM et d'une révision de la littérature médicale.

Résumé des résultats

Au total 77 patients provenant des quatre CHU du Québec qui offrent des services à la population adulte atteinte de cancer ont été analysés. Cinquante-six (56) patients (72,7 %) ont reçu le 5-AZA pour le traitement d'un SMD, 15 (19,5 %) l'ont reçu pour le traitement d'une LMA et six (7,8 %) pour une indication autre que celles officiellement reconnues, soit la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Le taux de conformité par rapport aux critères émis par la RAMQ était de 62,3 % (48 patients sur 77).

Pendant la période d'observation, les 77 patients ont reçu un total de 607 cycles de 5-AZA, soit une moyenne de 7,88 cycles par patient (durée moyenne d'exposition de 8,15 mois). Trente-quatre (34) patients (44,2 %) ont obtenu un bénéfice au traitement (réponse complète, partielle ou stabilisation de la maladie).

L'arrêt des thérapies de support a été possible pour quatre patients SMD ayant reçu de l'érythropoïétine, 12 patients (neuf patients SMD et trois patients LMA) ayant reçu du filgrastim et cinq patients (quatre SMD et un LMA) recevant des transfusions sanguines (7,1 %).

Des 56 patients SMD observés pendant l'étude, 16 (28,6 %) ont vu leur maladie progresser et se transformer en LMA. Cette transformation s'est produite en moyenne 9,94 mois après le début des traitements au 5-AZA.

Au cours de la période à l'étude, 67 patients (87 %) ont présenté un ou des effets indésirables autres qu'hématologiques. La plupart de ces effets indésirables n'ont eu soit aucune incidence, soit que des conséquences mineures (diminution de dose ou retard de traitement) sur le déroulement des traitements. Cinq patients ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables, et un patient est décédé des suites d'une infection attribuée à son traitement au 5-AZA.

Le cout total en 5-AZA pour l'ensemble des quatre CHU pendant la période à l'étude s'élevait à 4,12 millions de dollars, pour une moyenne d'environ 53 500 \$ par patient.

Avec les limites que comporte un protocole de recherche rétrospectif et à la lumière des résultats obtenus par cette analyse descriptive, le PGTM a émis les recommandations suivantes :

Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le 5-AZA, le PGTM recommande :

- De mieux documenter le diagnostic et le suivi afin de s'assurer d'une utilisation conforme du 5-AZA, soit chez des patients qui répondent aux critères inscrits à la Liste des établissements de la RAMQ (qui sont identiques à la recommandation du PGTM de 2011).
- D'effectuer une biopsie de la moelle pour vérifier la diminution du taux de blastes après 6 et 12 mois de traitement s'il y a persistance des cytopénies chez un patient traité pour un SMD.
- De cesser le traitement dès qu'on note une progression ou une aggravation des cytopénies ou une augmentation du nombre de blastes après six cycles de traitement.
- De mettre en place des mesures d'atténuation des coûts (regrouper les patients, congeler les fonds de fioles inutilisés (stables pendant 23 jours au congélateur à -20 °C).

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies myéloïdes caractérisées par une hétérogénéité clinique et biologique qui se traduisent par une déficience progressive de l'hématopoïèse, des cytopénies, des anomalies des cellules sanguines et une propension à la transformation en leucémie myéloïde aigüe (LMA). Les SMD proviennent de la prolifération inappropriée de cellules souches hématopoïétiques incapables de produire des cellules normales. L'incidence des SMD varie de 2,1 à 16,6 cas pour 100 000 habitants par année et atteint 50 cas par 100 000 habitants par année parmi les personnes de plus de 70 ans. Les patients souffrant de la forme la plus grave de SMD ont une espérance de vie moyenne d'environ six à 12 mois. Les patients atteints de SMD peuvent développer de l'anémie et des infections en raison des cytopénies. Ils sont également davantage exposés à des risques de saignements et peuvent progresser vers une LMA qui se caractérise par une accumulation de blastes « leucémiques » dans la moelle osseuse. Ces cellules ne peuvent fonctionner comme des cellules normales, ce qui entraîne une inhibition de la production de cellules de la lignée myéloïde et un déficit de globules rouges, de plaquettes et de globules blancs. Le traitement du SMD demeure à visée palliative, car il n'existe actuellement aucun traitement curatif outre la greffe allogénique de cellules souches. Toutefois, cette option n'est que rarement envisagée, en raison de l'âge avancé de la plupart des patients atteints de SMD et de la présence de comorbidités [1-5].

Il existe plusieurs sous-types de SMD, et la façon de les classifier a évolué au fil des années. La classification franco-américano-britannique (FAB-1982) [10] a été la première à voir le jour et subdivisait les SMD en cinq catégories distinctes basées sur des critères morphologiques. Trois critères étaient pris en compte : 1) le pourcentage de blastes circulants et médullaires; 2) le pourcentage de sidéroblastes en couronne dans la moelle et 3) le nombre absolu de monocytes dans le sang. Plus tard, en 2001 et 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé d'autres classifications qui cherchaient à compléter les approches classiques de la classification FAB par les contributions de la cytogénétique et de la biologie moléculaire. La classification actuelle (OMS 2008) tient compte de ces critères : 1) le nombre de cytopénies périphériques; 2) le pourcentage de blastes circulants et médullaires; 3) le pourcentage des sidéroblastes en couronne; 4) la présence éventuelle de corps d'Auer; 5) la présence d'une anomalie cytogénétique (la délétion 5q isolée). Ces critères définissent les cytopénies réfractaires avec une dysplasie unilignée, l'anémie réfractaire avec les sidéroblastes en couronne, les cytopénies réfractaires avec une dysplasie multilignée, l'anémie réfractaire avec un excès de blastes, les SMD inclassables et les SMD avec une délétion 5q isolée. La classification de l'OMS 2008 inclut la leucémie myélomonocytaire chronique et l'anémie réfractaire avec des sidéroblastes en couronne associée à une thrombocytose dans une catégorie frontière, les syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/SMP)[11].

Outre les traitements classiques (allogreffe, chimiothérapie conventionnelle, ou autres), des molécules telles l'azacitidine (5-AZA) et la décitabine ont été étudiées. Dans les études cliniques, le 5-AZA a démontré une efficacité supérieure en termes d'amélioration du bilan sanguin, de survie (sans progression et globale) médiane et de qualité de vie comparativement aux soins de support [6, 7]. Le coût de traitement par 5-AZA demeure élevé (environ 5000 \$ par cycle pour un patient de 1,73 m² selon la liste de prix de McKesson datant du 31 mars 2015) même s'il permet, selon certaines données, de diminuer les coûts associés aux traitements de support.

Le 5-AZA (Vidaza®) exercerait ses effets antinéoplasiques au moyen de multiples mécanismes, dont la cytotoxicité sur les cellules hématopoïétiques anormales dans la moelle osseuse et l'hypométhylation de l'ADN. L'hypométhylation de l'ADN des gènes méthylés peut rétablir le fonctionnement normal de gènes indispensables à la différenciation et à la prolifération [8].

Le 5-AZA est officiellement indiqué au Canada pour le traitement des patients adultes qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont atteints de SMD de risque intermédiaire-2 et élevé, selon l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) et de LMA avec 20 à 30 % de blastes et une dysplasie multilignée, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8].

L'index pronostique international (IPSS) [12] des syndromes myélodysplasiques est un score établi au moment du diagnostic, qui permet d'estimer la survie médiane des patients atteints de cette maladie. Ce score tient compte du pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, du nombre de lignées cellulaires touchées (cytopénies) et du profil cytogénétique. Chacun de ces éléments donne un ou plusieurs points qui permettent ensuite d'établir le sous-groupe de risque IPSS et de déterminer de pronostic des patients.

Tableau 1. Médiane de survie en fonction du score IPSS selon l'âge avant l'ère du 5-AZA[13]

Score	Sous-groupe IPSS	Médiane de survie (années)	
		Âge ≤ 60 ans	Âge > 60 ans
0	Faible	8	3,7
0,5-1,0	Int-1	3,5	2,1
1,5-2,0	Int-2	1,1	1,3
> 2,5	Élevé	1	0,6

Au Québec, le 5-AZA figure sur la *Liste de médicaments – Établissements* de la RAMQ à titre de médicament d'exception pour les mêmes indications que celles énoncées par Santé Canada à condition que le patient ait un statut de performance inférieur ou égal à 2 selon l'ECOG. La Liste précise qu'on devrait interrompre le traitement en présence d'une progression de la maladie à la suite d'une réponse partielle ou complète ou d'une transformation en LMA en cours de traitement. Elle précise également que le traitement doit être interrompu après six cycles s'il y a aggravation des cytopénies ou augmentation du nombre de blastes [9].

En janvier 2011, le PGTM avait émis une recommandation favorable après avoir évalué l'utilisation du 5-AZA pour le traitement du SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic du SMD) ou d'une LMA caractérisée par un taux de blastes entre 20 et 30 % et une dysplasie de lignées multiples chez des personnes non admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à court terme et dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 2 [1]. Le but de cette analyse descriptive est de revoir l'utilisation qui est faite de cette molécule au Québec depuis la mise en place de cette recommandation.

1.1. But et objectifs

Ce projet avait pour but de décrire l'utilisation du 5-AZA dans les quatre centres hospitaliers universitaires (CHU) pour adultes du Québec.

Les principaux objectifs consistaient à :

- décrire les diverses indications pour lesquelles le 5-AZA est utilisé;
- réaliser une revue d'utilisation du 5-AZA pour le traitement du syndrome myélodysplasique (SMD) et de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) à partir de critères d'utilisation optimale tirés de la publication du PGTM et d'une révision de la littérature médicale.

Les objectifs secondaires de l'étude visaient à décrire :

- l'utilisation réelle (nombre de cycles comparativement à ce qui a été rapporté dans la littérature scientifique, efficacité et innocuité);
- le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale;
- le taux de patients ayant pu recevoir une greffe de moelle osseuse;
- le taux et le délai de transformation des SMD en LMA;
- la toxicité associée au traitement.

1.2. Méthodologie

Population

Tous les patients ayant reçu du 5-AZA dans un des quatre CHU entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013. La collecte de données s'est effectuée, selon chaque CHU, par consultation des dossiers médicaux, les dossiers du département de pharmacie, les données de la banque de sang et des rapports de laboratoire.

Collecte de données

Période de collecte :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 mai 2013 inclusivement.

(Les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données, mais qui l'avaient entrepris avant le 1^{er} janvier 2010 étaient inclus dans l'étude.)

Échantillonnage :

Tous les patients ayant reçu du 5-AZA pendant la période de collecte ont été étudiés. Il n'y a eu aucun échantillonnage.

Saisie des données :

La saisie des données cliniques dans la base de données informatisée a été effectuée par une seule personne afin d'en assurer l'uniformité. Un contrôle de qualité de la saisie des données a été effectué pour réduire le risque d'erreur.

Analyse

L'analyse des résultats a été effectuée à partir des données anonymisées.

Confidentialité

Fait à noter, les renseignements que chacun des CHU a transmis au centre responsable de l'analyse étaient anonymisés.

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées de patients adultes soignés dans les quatre CHU pour adultes. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.

Note

Dans les rapports individuels destinés à chaque CHU, la désignation des CHU apparaît sous les appellations suivantes :

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CUSM : Centre universitaire de santé McGill
CHU QC : CHU de Québec

SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Au total, 77 patients ont reçu du 5-AZA pendant la période à l'étude dans l'ensemble des CHU. Ces 77 patients différents ont été identifiés à l'aide d'une requête à partir du système informatique de la pharmacie de chaque CHU.

Globalement, la proportion d'hommes s'est établie à 62,3 % contre 37,7 % de femmes. L'âge moyen était de 66,9 ans et l'intervalle (ou écart) interquartile, de 61 à 73 ans (population âgée entre 36 et 83 ans). À la fin de la collecte des données, en date du 31 mai 2013, 35 patients étaient décédés (11 patients avaient également été perdus au suivi et sont probablement décédés). Les principales causes de décès étaient une progression de la maladie (hémorragie secondaire à une thrombocytopénie, pancytopénie, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], LMA en phase terminale) ou une infection.

2.1 Population

Tableau 2. Description de la population adulte ayant reçu du 5-AZA dans un CHU entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013

	Nombre (N = 77)	Intervalle interquartile
Homme	48 (62,3 %)	-----
Âge moyen	66,9	61 ; 73
Surface corporelle moyenne (m ²)	1,87	1,75 ; 1,98

Tableau 3. Statut des patients à la fin de la période de collecte des données (31 mai 2013)

	Nombre (N = 77)	%
En vie (N = 31)		40,3 %
- Traitement 5-AZA en cours	14	18,2 %
- Traitement 5-AZA terminé	17	22,1 %
Décédés (N = 35)		45,5 %
- Maladie progressive	10	13 %
- Infection	11	14,3 %
- GVHD*	1	1,3 %
- Autres causes	2	2,6 %
- Inconnu	11	14,3 %
Pertes au suivi / Inconnu (N = 11)		14,3 %

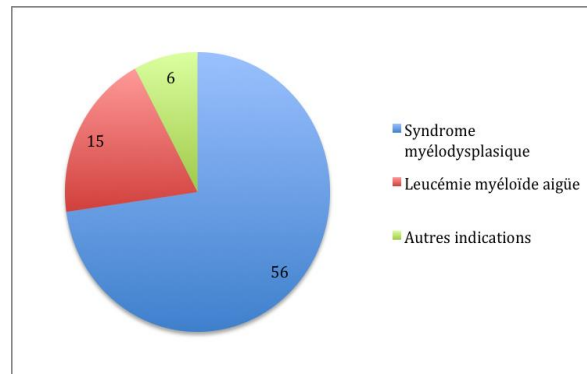
Légende : *GVHD (Graft versus host disease) ou réaction du greffon contre l'hôte

2.2 Indication du 5-AZA

Le tableau 3 présente la répartition des indications pour lesquelles le 5-AZA été prescrit au cours de la période à l'étude dans les CHU du Québec. Cinquante-six (56) patients (72,7 %) ont reçu le 5-AZA pour le traitement du SMD et 15 (19,5 %), pour le traitement de la LMA. Six patients (7,8 %) ont reçu le 5-AZA pour une autre indication, soit pour le traitement d'une LMMC.

Jusqu'à la parution de la classification de l'OMS-2008, la LMMC était considérée comme un SMD, alors qu'elle est maintenant classée dans une catégorie frontière, soit les syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/SMP). Dans les faits, 11 patients sur 179 dans le groupe 5-AZA (6 %) étaient atteints d'une LMMC dans l'étude AZA-001 de Fenaux [6] et l'utilisation de cette molécule pour cette indication pourrait être considérée comme conforme si chaque cas est examiné individuellement, mais pour les besoins de l'étude actuelle, nous avons décidé de ne pas inclure les LMMC dans la catégorie des SMD.

Figure 1. Description des indications pour lesquelles le 5-AZA a été administré



Pour que l'utilisation du 5-AZA puisse être considérée comme conforme, les patients atteints de SMD devaient avoir un score intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS, et les patients LMA devaient avoir un taux de blastes dans la moelle situé entre 20 et 30 %, une dysplasie de lignées multiples, un statut de performance inférieur ou égal à 2 selon l'ECOG et ne devaient pas initialement être admissibles à court terme à une greffe de moelle osseuse.

Globalement, le taux de conformité de l'utilisation du 5-AZA se chiffrait à 62,3 % (48 patients sur 77). Le taux de conformité aurait pu être plus élevé, puisque la conformité n'a pu être établie de façon rétrospective pour six patients SMD et cinq patients LMA en raison d'information manquante aux dossiers. Si pour ces 11 patients, les renseignements manquants (entre autres le score ECOG, le taux de blastes des patients SMD et des précisions relatives au potentiel de greffe en LMA) avaient pu être retrouvés au dossier, l'utilisation aurait peut-être été jugée conforme pour les trois quarts de la population à l'étude (76,6 %).

Tableau 4. Taux de conformité dans la population traitée pour un syndrome myélodysplasique (SMD)

	Nombre (N = 56)	%
Risque intermédiaire-2 selon IPSS	32	57,1 %
Risque élevé selon IPSS	11	19,6 %
Risque intermédiaire-1 selon IPSS	7	12,5 %
Risque n'ayant pu être déterminé de façon rétrospective	6	10,7 %

Taux de conformité dans l'indication SMD = 43 patients (76,7 %)

(Pour être conforme, le SMD doit être de niveau de risque intermédiaire-2 ou élevé)

Tableau 5. Taux de conformité dans la population traitée pour une LMA (N = 15)

	Oui N (%)	Non N (%)	Ne sait pas N (%)
1-Taux de blastes dans la moelle entre 20 et 30 %	10 (66)	5 (33)	0
2-Dysplasie de lignées multiples	15 (100)	0	0
3-Admissible à une transplantation à court terme	0	12 (80)	3 (20)
4-Statut de performance ECOG ≤ 2	7 (46,7)	0	8 (53)

Légende: *ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Taux de conformité pour l'indication LMA = cinq patients sur les 15 atteints de LMA répondaient à tous les critères (33,3 %) (La conformité aux critères pour l'indication LMA nécessite [oui aux critères 1, 2 et 4 et non au critère 3]).

Ce faible taux de conformité est quelque peu trompeur et aurait pu être plus élevé. Dans les faits, dix patients avaient un taux de blastes dans la moelle osseuse situé entre 20 et 30 % au moment du diagnostic, et le taux de conformité à cette indication aurait dû être de 66,7 %, mais l'absence d'information, ou la difficulté de retrouver cette information de façon rétrospective, relative entre autres au statut de performance et à l'admissibilité à la greffe ne nous a pas permis d'établir la conformité pour au moins cinq des patients. En effet, nous avons retrouvé le score ECOG de sept patients seulement, mais nous n'avions pas le « statut » d'admissibilité à court terme à une transplantation de deux de ces patients (donc conformité aux critères 1, 2 et 4). Par conséquent, seuls cinq patients, soit 33,3 %, répondent à tous les critères de conformité pour l'indication LMA.

Le taux global de conformité dans l'ensemble des CHU se situe donc à 62,3 %, mais comme nous l'avons dit plus haut, l'impossibilité de retrouver certaines informations dans les dossiers-patients nous a empêchés de nous prononcer sur la conformité concernant 11 des 77 patients (14,3 %).

Tableau 6. *Utilisation globale du 5-AZA pour la population à l'étude entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013 en regard des indications reconnues au Québec*

Indication	Nombre (N = 77)
Syndrome myélodysplasique	N = 56
Conforme	43
Non conforme	7
Inconnu / impossible à déterminer rétrospectivement	6
Leucémie myéloïde aigüe	N = 15
Conforme	5
Non conforme	5
Inconnu / impossible à déterminer rétrospectivement	5
Autres indications (Leucémie myélomonocytaire chronique)	N = 6

2.3 Statut du 5-AZA à la fin de la collecte de données

En date du 31 mai 2013, 14 patients (18,2 %) recevaient toujours le 5-AZA. Au même moment, on comptait six patients (7,8 %) dont le traitement était complété, 55 patients (71,4 %) dont le traitement avait été interrompu et deux patients (2,6 %) pour qui l'information n'était pas disponible (un patient qui avait déménagé et a été suivi par un autre centre et un patient qui ne s'est plus présenté aux suivis et dont on ignore ce qu'il est devenu). Parmi les principales raisons d'interruption du 5-AZA, on signale une progression de la maladie (37,7 %) ou encore un arrêt des traitements en raison d'un manque d'efficacité (14,3 %). Des 29 patients dont le traitement a été interrompu pour progression de la maladie, 16 ont vu leur maladie se transformer en LMA.

Tableau 7. Statut du 5-AZA à la fin de la période de collecte des données (31 mai 2013)

Concernant l'utilisation du 5-AZA en date du 31 mai 2013		
	Nombre (N = 77)	%
Traitement en cours	14	18,2 %
Traitement terminé	6	7,8 %
- Réponse complète	0	0 %
- Greffe	6	7,8 %
Traitement interrompu	55	71,4 %
- Progression de la maladie	29 (16 transformation en LMA)	37,7 % (20,8 % transformation en LMA)
- Retrait du patient	4	5,2 %
- Traitement inefficace	10	13 %
- Effets indésirables*	4	5,2 %
- Décès en cours de traitement**	6	7,8 %
- Autres***	2	2,6 %
Non disponible / Inconnu	2	2,6 %

*Les effets indésirables ayant justifié l'arrêt des traitements étaient les suivants : neutropénie fébrile de deux patients (respectivement après un et cinq cycles), asthénie grave avec une diminution de la qualité de vie d'un patient (21 cycles) et thrombocytose grave d'un patient (plaquettes à 1256×10^9 après un cycle). Fait à noter, étant donné la nature rétrospective de l'étude, il a été impossible de pousser plus loin l'analyse.

**Un décès en cours de traitement est un décès survenu moins de trois semaines après la dernière dose de 5-AZA, donc le traitement était toujours « actif » lors du décès.

*** Un patient a subi une hémorragie cérébrale (après deux cycles) et n'a pas repris ses traitements par la suite, et un patient a déménagé en cours de traitement, il a reçu trois cycles dans un des centres à l'étude, et son suivi a été transféré à un autre CH.

La monographie canadienne du 5-AZA ainsi que la plupart des lignes directrices et consensus de groupes d'experts recommandent de donner au moins six cycles de traitement par patient à moins de toxicité inacceptable après que le report, la modification des doses ou les soins de soutien habituels, tels que les transfusions, les facteurs de croissance ou les antibiotiques, aient échoué. Par conséquent, si on exclut les 14 patients dont le traitement était toujours actif en date du 31 mai 2013, 32 patients (50,8 %) ont reçu le 5-AZA pendant un minimum de six cycles. Les principales raisons d'arrêt du traitement avant d'atteindre le nombre minimal de cycles recommandé étaient la progression de la maladie ou l'inefficacité du traitement (12 patients sur 63, soit 19 %) et le décès précoce (six patients sur 63, soit 9,5 %).

Tableau 8. Nombre de patients ayant reçu moins des six cycles recommandés par la monographie du 5-AZA et les raisons de l'arrêt du traitement

	Nombre (N = 63)	%
Patients ayant reçu ≥ 6 cycles	32	50,8 %
Patients ayant reçu < 6 cycles	31	49,2 %
- Progression de la maladie / Traitement inefficace	12	19,0 %
- Décès	6	9,5 %
- Effet indésirable grave*	3	4,8 %
- Greffe	3	4,8 %
- Retrait du patient	3	4,8 %
- Autres**	2	3,2 %
- Inconnu	2	3,2 %

*Les effets indésirables ayant justifié l'arrêt des traitements étaient les suivants: neutropénie fébrile de deux patients (respectivement après un et cinq cycles) et thrombocytose graves (plaquettes à 1256×10^9 après un cycle) d'un patient . Fait à noter, étant donné la nature rétrospective de l'étude, il a été impossible de pousser plus loin l'analyse.

** Un patient a subi une hémorragie cérébrale (après deux cycles) et n'a pas repris ses traitements par la suite, et un patient a déménagé en cours de traitement, il a reçu trois cycles dans un des centres à l'étude, et son suivi a été transféré à un autre CH.

SECTION 3. POPULATION « SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE »

3.1. Caractéristiques de la population (population SMD)

Cinquante-six (56) patients ont reçu le 5-AZA pour traiter un syndrome myélodysplasique entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013 dans l'ensemble des CHU du Québec, soit 72,7 % de la population globale à l'étude. Six patients ont également reçu le 5-AZA pour le traitement d'une LMMC qui, initialement considérée comme un SMD, est classée depuis 2008 comme un SMD/SMP. Pour les besoins de la présente étude, nous avons traité ces patients dans une section à part (voir section 5).

Globalement, la proportion d'hommes s'est établie à 58,9 % contre 41,1 % de femmes. L'âge moyen était de 65,8 ans et l'intervalle (ou écart) interquartile, de 60 à 74 ans (population âgée entre 36 et 83 ans). À la fin de la collecte des données en date du 31 mai 2013, 26 patients étaient décédés (six patients avaient également été perdus pendant le suivi et étaient probablement décédés). La plupart des patients sont décédés des suites d'une infection ou d'une maladie progressive (hémorragie secondaire à une thrombocytopénie, pancytopénie, CIVD, LMA en phase terminale). En plus des patients perdus pendant le suivi, il a été impossible de déterminer de façon rétrospective la cause du décès de huit patients.

Tableau 9. Caractéristiques de la population SMD à l'étude

	Nombre (N = 56)	Intervalle interquartile
Homme	33 (58,9 %)	-----
Âge moyen	65,8	60 ; 74

Tableau 10. Statut des patients à la fin de la période de collecte de données (31 mai 2013)

	Nombre (N = 56)	%
En vie	24	42,9 %
Décès	26	46,4 %
- Maladie progressive	6	10,7 %
- Infection	10	17,9 %
- GVHD*	1	1,8 %
- Autre cause	1	1,8 %
- Cause du décès inconnue	8	14,3 %
Inconnu / perte au suivi	6	10,7 %

Légende : *GVHD (*Graft versus host disease*) ou réaction du greffon contre l'hôte

Les SMD forment un groupe de maladies caractérisées par la sous-production de cellules sanguines matures saines par la moelle osseuse. Les cellules immatures, appelées blastes, ne fonctionnent pas correctement et meurent dans la moelle osseuse ou le sang. Ainsi, il y a moins de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs normaux [14]. On parle de cytopénie lorsque l'hémoglobine est inférieure à 100 g/L, la numération plaquettaire, inférieure à $100 \times 10^9/L$ et le nombre de neutrophiles, inférieur à $1,8 \times 10^9/L$.

Au moment du diagnostic, 25 patients (44,6 %) présentaient trois cytopénies, 22 patients (39,3 %), deux cytopénies et neuf patients (16,1 %), une seule cytopénie.

Tableau 11. Nombre de cytopénies au moment du diagnostic des patients traités pour un SMD

	Nombre (N = 56)	%
Une cytopénie	9	16,1 %
- Hémoglobine (Hb)	2	---
- Plaquettes (plt)	5	---
- Neutrophiles (neutro)	2	---
Deux cytopénies	22	39,3 %
- Hb + plt	10	---
- Plt + neutro	6	---
- Hb + neutro	6	---
Trois cytopénies	25	44,6 %

Le tableau 12 montre le taux de conformité lié à l'utilisation du 5-AZA pour la population SMD. Pour que l'utilisation du 5-AZA puisse être considérée comme conforme, les patients atteints de SMD devaient avoir un score intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS. Dans notre population, 43 patients (76,7 %) ont reçu le 5-AZA en conformité avec les critères.

Le taux de conformité aurait pu être plus élevé, puisque la conformité de six patients n'a pu être établie de façon rétrospective. Si, pour ces six patients, l'information manquante (entre autres les anomalies génétiques et le taux de blastes au diagnostic) avait pu être retrouvée au dossier, le taux de conformité aurait pu s'élever à 87,5 %

Tableau 12. Taux de conformité de la population traitée pour un syndrome myélodysplasique (SMD)

	Nombre (N = 56)	%
Risque intermédiaire-2 selon l'IPSS	32	57,1 %
Risque élevé selon l'IPSS	11	19,6 %
Risque intermédiaire-1 selon l'IPSS	7	12,5 %
Risque n'ayant pu être déterminé de façon rétrospective	6	10,7 %

Avant de recevoir du 5-AZA, 19 patients avaient déjà reçu des traitements de support (facteurs de croissance, transfusions sanguines) et seulement cinq patients avaient reçu d'autres traitements actifs (lénalidomide [n = 1] et traitement de chimiothérapie [n = 4]). Pour 57,1 % de la population (n = 32), le 5-AZA était le premier traitement reçu pour cette maladie.

Tableau 13: Traitement antérieur (Population SMD)

	Nombre (N = 56)	%
Aucun traitement antérieur	32	57,1 %
Traitement de support seul	19	33,9 %
Léналidomide	1	1,8 %
Cytarabine à faible dose	0	0 %
Autre chimiothérapie*	4	7,1 %

*Autre chimiothérapie reçue : Hydroxyurée (Hydréa^{md} [2 patients]), protocole IDAC (idarubicine et hautes doses de cytarabine [2 patients])

3.2. Caractéristiques du traitement (population SMD)

En date du 31 mai 2013, 11 patients (19,6 %) recevaient toujours le 5-AZA. Au même moment, on comptait six patients (10,7 %) dont le traitement était achevé, 32 patients (57,1 %) dont le traitement avait été interrompu et cinq patients (8,9 %) qui étaient décédés alors que le traitement était toujours en cours. Parmi les principales raisons d'interruption du 5-AZA, on signale une progression de la maladie

(39,3 %) ou encore un manque d'efficacité (8,9 %). Des 22 patients dont le traitement a été interrompu en raison de la progression de la maladie, 16 ont vu leur maladie se transformer en LMA.

Tableau 14. Statut du 5-AZA à la fin de la période de collecte de données (31 mai 2013 – Population SMD)

	Nombre (N = 56)	%
Traitement en cours	11	19,6 %
Traitement terminé	6	10,7 %
Traitement interrompu	37	66,0 %
- Avant d'avoir reçu 6 cycles	22	39,3 %
Inconnu	2	3,6 %

Tableau 15. Raison de l'arrêt du traitement – Population SMD

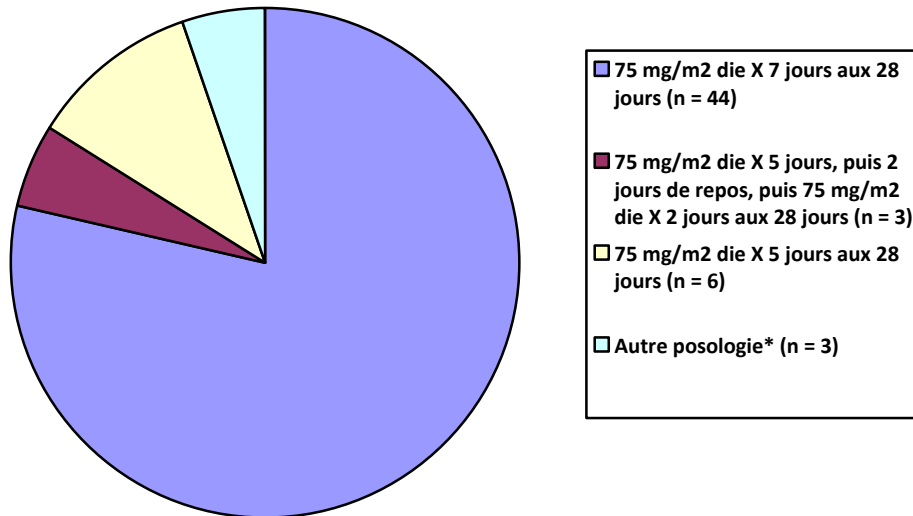
	Nombre (N = 56)	%
Traitement en cours	11	19,6 %
Arrêt du traitement	43	76,8 %
- Greffe	6	10,7 %
- Progression de la maladie	22 (16 transformations LMA)	39,3 % (28 % transformations LMA)
- Retrait du patient	2	3,6 %
- Traitement inefficace	5	8,9 %
- Effets indésirables*	3	5,4 %
- Décès en cours de traitement**	5	8,9 %
Inconnu / Non disponible	2	3,6 %

*Les effets indésirables ayant justifié l'arrêt des traitements étaient les suivants : une neutropénie fébrile (après cinq cycles), une asthénie grave avec diminution de la qualité de vie (21 cycles) et une thrombocytose grave (plaquettes à 1256×10^9 après un cycle). Fait à noter, étant donné la nature rétrospective de l'étude, il a été impossible de pousser plus loin l'analyse.

**Un décès en cours de traitement est un décès survenu moins de trois semaines après la dernière dose de 5-AZA, donc au moment où le traitement était toujours « actif ».

La posologie approuvée dans la monographie du 5-AZA est de 75 mg/m² une fois par jour pendant sept jours consécutifs. La majorité des patients (n = 44 soit 78,6 %) ont reçu le 5-AZA selon la posologie officielle, trois patients (5,4 %) ont reçu 75 mg/m² pendant cinq jours, puis deux jours de repos, puis 75 mg/m² pendant deux jours, et six patients (10,7 %) ont reçu 75 mg/m² pendant cinq jours. Trois patients (5,4 %) avaient reçu le 5-AZA à raison de 75 mg/m² une fois par jour pendant sept jours, mais après quelques cycles, le clinicien a jugé bon de modifier la posologie, soit 75 mg/m² pendant cinq jours.

Figure 2. Posologie du 5-AZA



*Autres posologies : Un patient a reçu 75 mg/m² die x 7 j au premier cycle, puis X 5 j tous les 28 j, un autre a reçu 75 mg/m² X 7 j pendant 4 cycles, puis X 5 j pendant 9 cycles, et un autre 75 mg/m² die x 5 j tous les 28 j X 11 puis x 7 j X 3 cycles

Dans tous les cas, le 5-AZA était le seul traitement actif (à l'exclusion des thérapies de support) et il a toujours été administré par voie sous-cutanée.

3.3. Réponse au traitement (population SMD)

Le temps moyen d'exposition au 5-AZA de tous les patients traités pour un SMD (y compris ceux dont le traitement est toujours actif) était de 8,22 mois (7,98 cycles), alors que l'exposition médiane était de six cycles. Ceci tient compte, entre autres, des patients en cours de traitement, ayant reçu 42, 17 et 13 cycles, ainsi que de deux patients ayant reçu respectivement trois et six doses de 5-AZA.

La plupart des patients (64,8 %) ont reçu 100 % des doses théoriques calculées tout au long de leur traitement. Quinze patients (27,8 %) ont reçu un traitement d'intensité moyenne, entre 80 et 100 %, et seuls quatre patients (7,4 %) ont reçu un traitement d'une intensité inférieure à 80 %.

Tableau 16. Durée moyenne d'exposition au 5-AZA (médiane, intervalle interquartile, écart-type) (N = 56)

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Écart-type
Durée d'exposition au 5-AZA (mois)*	8,22	6,34	3,35 - 11,01	7,01
Durée d'exposition au 5-AZA (cycle)	7,98	6	3,5 - 10	6,90

*(Date de la dernière dose + trois semaines ou date de décès ou perte au suivi) – date de la première dose

Lorsqu'on ne regarde que les 45 patients qui ont terminé leur traitement (on exclut donc les 11 patients en cours de traitement), la durée moyenne d'exposition au 5-AZA était de 7,09 mois (7,4 cycles), alors que l'exposition médiane était de six cycles.

La grande majorité des patients (35 patients [64,8 %]) ont reçu le traitement à pleine dose, ce qui semble démontrer une excellente tolérance. De fait, sur l'ensemble de la population, l'intensité moyenne du traitement se situait à 96 %.

Notons que deux patients ayant été perdus au suivi n'ont pu être comptabilisés dans le calcul de l'intensité moyenne du traitement, car ils ont été perdus de vue avant d'avoir reçu un nombre suffisant de doses.

Tableau 17. Intensité moyenne du traitement (médiane, intervalle interquartile, écart-type) (N = 54)

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Écart-type
Intensité des traitements	96 %	100 %	99 % - 100 %	0,08 %
	Nombre (N = 54)		%	
100 %	35		64,8 %	
80-99 %	15		27,8 %	
60-79 %	4		7,4 %	
Moins de 60 %	0		0 %	

Le taux de réponse des patients SMD se définit comme la somme des taux de réponse complète, de réponse partielle et de réponse complète de la moelle. Le bénéfice clinique est, quant à lui, la somme des taux de réponse et du nombre de patients ayant obtenu une amélioration hématologique ou une stabilisation de la maladie.

Sur l'ensemble de la population SMD, la meilleure réponse obtenue au traitement se déclinait comme suit : un patient a eu une réponse complète (1,8 %); un patient, une réponse complète de la moelle

(1,8 %); 14 patients, une réponse partielle (25 %); sept patients, une amélioration hématologique (12,5 %) et quatre, une maladie stable (7,1 %). L'ensemble de notre population a donc démontré un taux de réponse de 28,6 % et un avantage clinique de 48,2 %.

Huit patients (14,2 %) n'ont jamais répondu au traitement, car la maladie a progressé malgré le 5-AZA, et trois patients ont reçu respectivement 6, 12 et 17 cycles de traitement sans que l'on puisse catégoriser leur meilleure réponse de façon rétrospective. Il a été impossible de déterminer la meilleure réponse au 5-azacitidine de 18 autres patients : cinq patients pour qui il était trop tôt pour évaluer la réponse, cinq patients qui sont décédés avant d'avoir pu obtenir une quelconque réponse, trois patients qui ont cessé les traitements en raison d'effets indésirables, cinq patients qui ont cessé d'eux-mêmes leurs traitements ou ont été perdus au suivi avant l'évaluation de la réponse au traitement, et un patient a été greffé sans que sa réponse ait pu être confirmée par une biopsie (biopsie blanche à trois reprises).

Des six patients greffés, deux avaient obtenu une réponse partielle au traitement avant la greffe. Trois patients avaient obtenu au moins une réponse hématologique (la biopsie précédant la greffe avait été faite dans un autre centre, il était donc impossible de retrouver l'information dans les dossiers) et un autre a été greffé sans que l'on puisse juger de la réponse au 5-AZA, comme nous l'avons mentionné précédemment.

Tableau 18: *Meilleure réponse globale obtenue par l'ensemble des patients (n = 56)*

Meilleure réponse	Nombre (n = 56)	%
Rémission complète	1	1,8 %
Rémission partielle	14	25,0 %
Rémission complète de la moelle	1	1,8 %
Amélioration hématologique	7	12,5 %
Stabilisation de la maladie	4	7,1 %
Progression	8	14,2 %
NSP	3	5,4 %
NA / Autres	18	32,1 %
- Traitement récent en cours	5	8,9 %
- Décès	5	8,9 %
- Arrêt pour effets secondaires	3	5,4 %
- Retrait du patient / perte au suivi	4	7,1 %
- Greffe (sans pouvoir confirmer la réponse)	1	1,8 %

3.4. Traitement concomitant (population SMD)

Avant le début des traitements au 5-AZA, bon nombre de patients recevaient déjà des traitements de support, que ce soit l'érythropoïétine (dix patients [17,9 %]), le filgrastim (13 patients [23,3 %]) ou les transfusions sanguines (27 patients [48,2 %]). En raison de la progression des cytopénies, d'autres patients ont dû entreprendre les traitements de soutien en cours de traitement au 5-AZA. Ceci a été le cas pour un patient (1,8 %) qui a dû commencer à recevoir l'érythropoïétine, 10 patients (17,9 %) à qui on a ajouté du filgrastim et 17 patients (30,4 %) qui ont reçu des transfusions sanguines après l'amorce du traitement au 5-AZA.

Un des avantages recherchés avec le 5-AZA est la possibilité de réduire la dépendance des patients aux traitements de support et aux transfusions sanguines, avantage dont ont bénéficié quatre patients ayant reçu de l'érythropoïétine (7,1 %), neuf patients ayant reçu du filgrastim (16,1 %) et quatre patients ayant reçu des transfusions sanguines (7,1 %).

Fait à noter au sujet des transfusions sanguines, il est possible que la façon dont la collecte de données a été faite ait abouti à une sous-estimation du nombre de patients ayant dû interrompre temporairement les transfusions et les reprendre ensuite. En effet, la collecte de données établissait la consommation moyenne de culots sanguins par période de huit semaines. Un patient qui aurait arrêté le traitement pendant quelques semaines et l'aurait repris ultérieurement aurait pu avoir échappé à la recension de l'investigateur. Par contre, l'historique de consommation par patient et par centre qui a été fait semblait démontrer que cette situation ne s'appliquait à aucun patient.

Tableau 19. *Thérapie de support avec l'érythropoïétine*

	Nombre (N = 56)	%
Utilisation avant le début du traitement	10	17,9 %
Ajout en cours de traitement	1	1,8 %
Arrêt en cours de traitement	4	7,1 %

Tableau 20. *Thérapie de support avec le filgrastim*

	Nombre (N = 56)	%
Utilisation avant le début du traitement	13	23,3 %
Ajout en cours de traitement	10	17,9 %
Arrêt en cours de traitement	9	16,1 %

Tableau 21. Transfusions sanguines

	Nombre (N = 56)	%
Utilisation avant le début du traitement	27	48,2 %
Ajout en cours de traitement	17	30,4 %
Arrêt en cours de traitement	3	5,3 %

3.5. Réponse hématologique au traitement (population SMD)

Réponse érythroïde

Quarante-trois (43) patients (76,8 %) avaient une hémoglobine inférieure à 100 g/L au moment du diagnostic. La cytopénie de quatre patients s'est détériorée ou stabilisée. Le taux d'hémoglobine de 26 patients a connu une amélioration. Cette amélioration a été d'au moins 15 g/L pour 22 patients et pour 13 d'entre eux, elle s'est avérée durable dans le temps, soit pendant au moins huit semaines consécutives.

L'augmentation du taux d'hémoglobine des 26 patients ayant bien répondu au traitement était en moyenne de 31,6 g/L, et il a fallu trois mois (intervalle interquartile de 2 à 6 mois) pour atteindre la valeur d'hémoglobine la plus haute après le début du traitement au 5-AZA.

Il est également important de souligner le fait qu'il n'a pas été possible de déterminer s'il y avait eu amélioration ou non de l'hémoglobine chez 13 des patients, dont la valeur était inférieure à 100 g/L au début des traitements, car ils recevaient des transfusions sanguines avant ou pendant leur traitement.

Tableau 22. Patients ayant une hémoglobine < 100 g/L avant le début des traitements (en nombre brut et en %)

Hémoglobine < 100 g/L avant le début des traitements	Nombre		%	
	43		76,8 %	
	Nombre	%	Variation	
			Médiane	Intervalle interquartile
Pas d'amélioration / Détérioration	4	9,3 %	-----	-----
Amélioration	26	60,5 %	28	11 - 48
Amélioration d'au moins 15 g/L	25	58,1 %	-----	-----
Amélioration d'au moins 15 g/L soutenue pendant 8 semaines	13	30,2 %	-----	-----

3.6. Besoins transfusionnels

Quarante-deux (42) patients ont nécessité le recours à des transfusions de globules rouges avant ou pendant leur traitement au 5-AZA.

Vingt-sept (27) patients recevaient des transfusions avant l'introduction du 5-AZA. Treize (13) d'entre eux ont vu leurs besoins transfusionnels augmenter, et 15 nouveaux patients ont commencé à recevoir des transfusions en plus d'amorcer les traitements au 5-AZA.

Seuls huit patients (environ 32 % des patients qui recevaient des transfusions avant le début des traitements) ont vu leurs besoins transfusionnels diminuer à la suite de l'ajout du 5-AZA. La consommation moyenne de culots globulaires de ces patients est passée de 6,25 en moyenne par période de huit semaines à 3,13, soit une diminution de 50 % de leurs besoins.

Trois, soit 11,1 %, des 27 patients recevant des transfusions sanguines avant le début des traitements ont pu se passer des transfusions à la suite de l'ajout du 5-AZA et sont donc devenus « transfusion-indépendant ».

La consommation de culots globulaires des six autres patients est demeurée plutôt stable pendant le traitement.

Tableau 23. Variation du nombre de transfusions par période de huit semaines pour les patients ayant reçu des transfusions sanguines avant les traitements au 5-AZA (N = 56)

	Nb de patients	% (des patients SMD [N = 56])	Nb de transfusions pré-AZA	Nb de transfusions pendant 5-AZA	Variation (moyenne)
Population totale ayant reçu des transfusions	42	75 %	2,81	4,76	+1,95
Patients recevant des transfusions avant le début du traitement au 5-AZA	27	48,2 %	4,72	5,84	+1,12
Patients dont les besoins transfusionnels ont diminué	8	14,3 %	6,25	3,13	-3,13

3.7. Réponse plaquettaire

Quarante-six (46) patients (82,1 %) avaient une numérotation des plaquettes inférieure à $100 \times 10^9/L$ au moment du diagnostic. Cinq patients ont vu leur cytopénie se détériorer ou se stabiliser. Trente-cinq (35) patients ont vu une amélioration de la numérotation des plaquettes après l'ajout du 5-AZA.

Il a été impossible de déterminer si six des patients dont les plaquettes étaient inférieures à 100 g/L au début des traitements avaient obtenu une amélioration ou non, car ils recevaient des transfusions de plaquettes avant ou pendant leur traitement.

Pour les 35 patients ayant obtenu une amélioration du nombre de plaquettes, le laps de temps médian avant l'atteinte de la valeur du nombre de plaquettes la plus élevée était de trois mois (intervalle interquartile de 2 à 5,5 mois).

Selon les critères d'évaluation de la réponse, les patients ayant initialement des plaquettes entre 20 et $100 \times 10^9/L$ (30 patients) devaient obtenir une augmentation d'au moins $30 \times 10^9/L$ pour qu'on qualifie l'augmentation de conforme. Vingt-quatre (24) patients (80 % de ces patients) ont répondu à ce critère. Quant aux patients qui avaient des plaquettes se situant initialement entre 10 et $20 \times 10^9/L$ (11 patients), ces dernières devaient au moins doubler pendant le traitement au 5-AZA, ce qui a été constaté chez six d'entre eux (54,5 % de ces patients).

Tableau 24. Patients ayant des plaquettes (plt) $< 100 \times 10^9/L$ avant le début des traitements (en nombre brut et en %)

Plaquettes $< 100 \times 10^9/L$ avant le début des traitements	Nombre (N = 56)		%	
	46		82,1 %	
	Nombre	% de 46	Variation	
			Médiane	Intervalle interquartile
Pas d'amélioration	5	10,9 %	-----	-----
Amélioration	35	76,1 %	136	63,5 – 257,5
Inconnu / Impossible à déterminer	6	13,0 %	-----	-----

Tableau 25. Augmentation du nombre de plaquettes (plt) en fonction du nombre de plaquettes de base

	Nombre (N = 46)	%
Nombre initial de plt entre 20 X 10 ⁹ /L et 100 X 10 ⁹ /L	N = 30	
- Augmentation d'au moins 30 X 10 ⁹ /L	24	80 %
- Pas d'augmentation d'au moins 30 X 10 ⁹ /L	6	20 %
Nombre initial de plt entre 10 X 10 ⁹ /L et 20 X 10 ⁹ /L	N = 11	
- Augmentation d'au moins 100 % des plt	6	54,5 %
- Pas d'augmentation d'au moins 100 % des plt	5	45,5 %
Nombre initial de plt inférieur à 10 X 10 ⁹ /L	N=5	

N.B. Les cinq patients dont le nombre initial de plaquettes était inférieur à 10 X 10⁹ /L n'ont pas été évalués à l'aide de critères de réponse précis.

3.8. Réponse des neutrophiles

Trente-neuf (39) patients (69,6 %) avaient une numération des neutrophiles inférieure à $1,8 \times 10^9/L$ au moment du diagnostic. Six patients ont connu une détérioration ou une stabilisation de leur cytopénie. Trente-trois (33) patients ont vu le taux de neutrophiles s'améliorer à la suite de l'ajout du 5-AZA.

Pour ces 33 patients, le laps de temps médian avant l'atteinte de la valeur de neutrophiles la plus élevée était de trois mois (intervalle interquartile de 1 à 5,5 mois).

Selon les critères de réponses, les patients ayant initialement des neutrophiles inférieurs à $1 \times 10^9/L$ (neuf patients) devaient obtenir une augmentation d'au moins 100 % de leur valeur de neutrophiles et une augmentation absolue de plus de $0,5 \times 10^9/L$ pour que l'on qualifie l'augmentation de conforme. Tous les neuf patients (100 %) ont répondu à ce critère.

Tableau 26. Patients ayant des neutrophiles (Neu) < $1,8 \times 10^9/L$ avant le début des traitements (en nombre brut et en %)

Neutrophiles (Neu) < $1,8 \times 10^9/L$ avant le début des traitements	Nombre (N = 56)		%	
	39		69,6 %	
	Nombre	% de 39	Variation	
			Médiane	Intervalle interquartile
Pas d'amélioration	2	5,1 %	-----	-----
Amélioration	33	84,6 %	2,18	0,75 – 3,61
Inconnu / Impossible à déterminer*	4	10,3 %	-----	-----

*Il manquait les valeurs des neutrophiles de quatre patients en cours de traitement.

Tableau 27. Augmentation du nombre de neutrophiles en fonction de nombre de neutrophiles de base

	Nombre (N = 9)	%
Patients avec nombre de N < $1 \times 10^9/L$ initial (N = 9)		
Augmentation d'au moins 100 % et plus de 0,5 en nombre absolu	9	100 %

Au moins trois de ces patients ont obtenu une augmentation du nombre de neutrophiles d'au moins 100 % et de plus de $0,5 \times 10^9/L$, ce qui semble être directement lié à la prise de filgrastim, la valeur la plus élevée du nombre de neutrophiles s'étant présentée quelques jours après le retrait du filgrastim.

3.9. Cytopénie multiples

Sur l'ensemble de la population traitée pour un SMD (n = 56), au moment du diagnostic, 22 patients (39,3 %) présentaient deux cytopénies et 25 patients (44,6 %) en présentaient trois.

Des patients présentant initialement deux cytopénies, 13 (59,1 %) ont obtenu une amélioration de leurs deux lignées cellulaires problématiques, alors que huit patients (36,4 %) ont obtenu une amélioration d'une des deux lignées. Un seul patient n'a obtenu aucune amélioration à la suite de l'ajout du 5-AZA.

Parmi les 25 patients ayant présenté trois cytopénies, 15 (60 %) ont obtenu une amélioration de deux lignées cellulaires sur trois, huit (32 %) ont observé une amélioration d'une lignée sur trois, et deux (8 %) n'ont obtenu aucune amélioration à la suite du traitement au 5-AZA. Aucun patient n'a connu de retour à la normale des trois lignées cellulaires.

Tableau 28. Patients ayant obtenu une amélioration / normalisation de deux lignées sur trois (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 56)	%
Patients avec 2 cytopénies	22	39,3 %
	Nombre	% de 22
Amélioration / Normalisation des 2 lignées	13	59,1 %
Amélioration / Normalisation de 1 lignée/2	8	36,4 %
Amélioration / Normalisation d'aucune lignée	1	4,5 %

Tableau 29. Patients ayant obtenu une amélioration / normalisation de trois lignées sur trois (en nombre brut et en %)

	Nombre (N=56)	%
Patient avec 3 cytopénies	25	44,6 %
	Nombre	% de 25
Amélioration / Normalisation des 3 lignées	0	0 %
Amélioration / Normalisation de 2 lignées/3	15	60 %
Amélioration / Normalisation de 1 lignée/3	8	32 %
Amélioration / Normalisation d'aucune lignée	2	8 %

3.10. Réponse (Population SMD)

Selon la monographie et les groupes d'experts, tout patient qui commence un traitement au 5-AZA devrait recevoir un minimum de six cycles avant que l'on puisse conclure à l'efficacité ou non du traitement.

De nos 56 patients traités pour un SMD, un peu plus de la moitié, soit 31 patients (55,3 %), ont reçu un minimum de six cycles de traitement. La meilleure réponse obtenue en cours de traitement par ces patients a été une rémission partielle pour 13 patients (23,2 %), une amélioration hématologique pour cinq patients (8,9 %) et une stabilisation de la maladie pour quatre patients (7,1 %). Un patient a obtenu une réponse complète et un autre une réponse complète de la moelle (1,8 % chacun). La maladie de trois patients (5,4 %) a tout de même progressé malgré l'administration de six cycles de 5-AZA. Il a été impossible de déterminer de façon rétrospective la meilleure réponse obtenue pour quatre patients (7,1 %) ayant reçu un minimum de six cycles.

Parmi les 25 patients ayant reçu moins de six cycles de 5-AZA, six patients venaient d'entreprendre le traitement au 5-AZA. Pour les 19 autres, les raisons ayant justifié l'arrêt du traitement étaient multiples : la maladie de six patients avait progressé, cinq patients sont décédés, deux ont eu des effets indésirables assez graves pour justifier l'arrêt, trois ont reçu une greffe de moelle osseuse, et deux ont retiré leur consentement au traitement pour d'autres raisons. La raison de l'arrêt d'un seul patient a été impossible à établir de façon rétrospective.

Tableau 30. Meilleure réponse après minimum de six cycles de traitement (en nombre brut et en %)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N = 56)	%
Reçu au moins 6 cycles	31	55,3 %
- Rémission complète	1	1,8 %
- Rémission partielle	13	23,2 %
- Rémission complète de la moelle	1	1,8 %
- Amélioration hématologique	5	8,9 %
- Maladie stable	4	7,1 %
- Progression	3	5,4 %
- Inconnu / Non applicable	4	7,1 %
Pas reçu le minimum de 6 cycles	25	44,7 %

Tableau 31. Patients ayant arrêté le traitement *avant d’avoir reçu au moins six cycles* (en nombre brut et en %)

Raison d’arrêt avant 6 cycles	Nombre (N = 25)	%
Progression de la maladie / Traitement inefficace	6	24 %
Décès	5	20 %
Effets secondaires graves	2	8 %
Greffe	3	12 %
Autre	2	8 %
Inconnu / Sans objet	7	28 %

Le nombre moyen de cycles reçus par les patients (n = 25) ayant cessé le traitement avant d’avoir reçu six cycles, était de 3,16 cycles (médiane = 3, intervalle interquartile de 2,5 à 4)

La réponse cytogénétique est un autre élément que l’on recommande d’évaluer après les six premiers cycles de traitement administrés aux patients traités pour un SMD. Toutefois, cette information était absente du dossier des deux tiers des patients, soit de 20 patients sur les 31 qui ont reçu six cycles de 5-AZA, et il a été impossible de la déterminer de façon rétrospective. Parmi les patients chez qui cette analyse a été effectuée (n = 11), un patient a eu une réponse cytogénétique complète, et trois ont eu une réponse partielle. Sept patients n’ont eu aucune réponse cytogénétique.

Tableau 32. Meilleure réponse cytogénétique *après un minimum de six cycles de traitement* (en nombre brut et en %)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N = 31)	%
Rémission complète	1	3,2 %
Rémission partielle	3	9,7 %
Aucune réponse	7	22,6 %
Inconnu / Sans objet	20	64,6 %

Transformation en LMA

La transformation d’un SMD en LMA est une complication de la maladie bien connue et plutôt fréquente. Elle constitue également une indication d’arrêt des traitements au 5-AZA.

Des 56 patients SMD observés pendant l’étude, 16 (28,6 %) ont vu leur maladie se transformer en LMA. Cette transformation s’est produite en moyenne 9,94 mois après le début des traitements au 5-AZA, soit après 8,5 cycles en moyenne. Cette transformation pouvait par contre se produire à tout moment, un

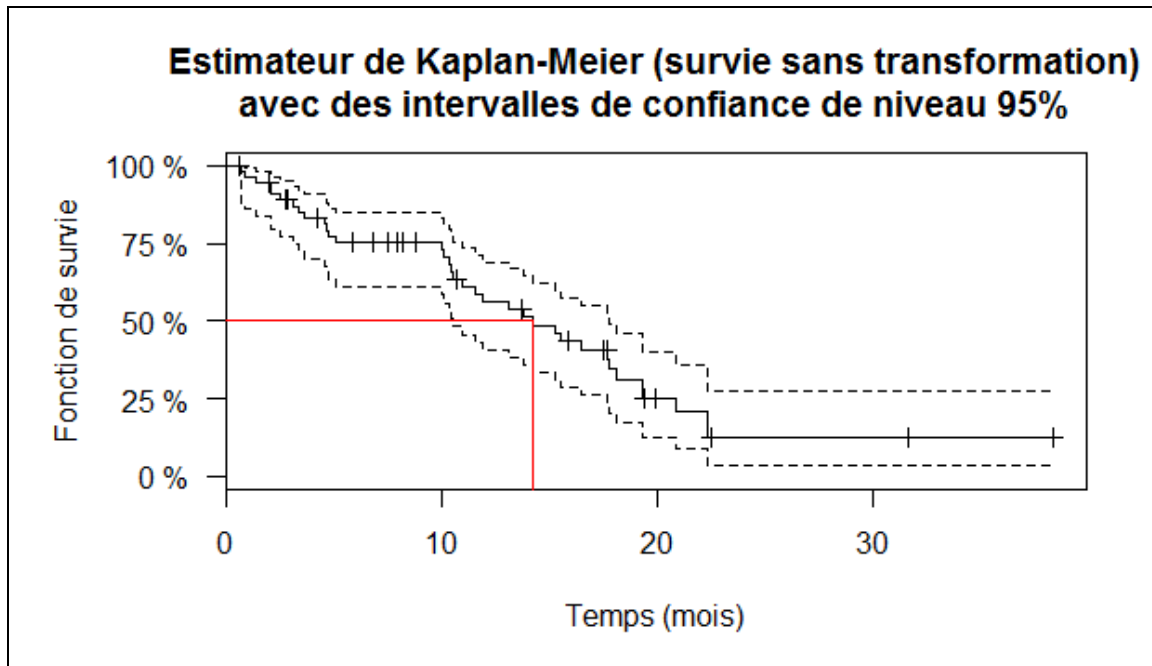
patient ayant reçu un seul cycle avant l'évènement, alors que la transformation la plus tardive a été observée après 16 cycles chez un autre patient. L'intervalle interquartile pour la transformation en LMA était de six à 12 cycles. Tous les patients qui ont subi cette transformation ont cessé les traitements au 5-AZA, selon la recommandation des lignes directrices.

Tableau 33. Transformation de SMD en LMA pendant le traitement (en nombre brut et en %)

SMD transformé en LMA	Nombre	%	---	---
	16	28,6 %	---	---
Délai avant la transformation	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Écart interquartile	
	9,94	10	4,5 - 13	
Nombre de cycles avant la transformation	Moyenne	Médiane	Écart interquartile	
	8,5	9	6 - 12	
Arrêt des traitements	oui / non	% oui / % non	---	---
	16 / 0	100 % / 0 %	---	---

La figure suivante montre le temps médian avant le décès, la perte au suivi ou la transformation en LMA de la population à l'étude avec un SMD (n = 56). Selon ces courbes, le temps médian avant la survenue de l'une ou l'autre de ces issues était de 14,4 mois. (Intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] de 10,52 à 17,75 mois).

Figure 3. Courbe Kaplan-Meier de la survie sans transformation en LMA (N = 56)



Temps médian avant la transformation (date d'arrêt en raison de la transformation en LMA / décès / perte au suivi – date de début de traitement) (en mois) (population SMD)

Quatre critères peuvent justifier l'arrêt des traitements au 5-AZA : la transformation en LMA, l'apparition d'un effet indésirable grave, l'aggravation des cytopénies et l'augmentation du nombre de blastes dans la moelle osseuse.

Lorsqu'il y a persistance des cytopénies, il est recommandé de refaire des biopsies de moelle de contrôle à six et 12 mois après le début du traitement au 5-AZA, la normalisation des cytopénies au niveau sanguin étant en retard sur la normalisation dans la moelle osseuse, la biopsie pourrait permettre de justifier la poursuite des traitements.

Dans la population observée pendant notre étude, 31 patients avaient reçu un minimum de six cycles. De ces patients, six ont présenté une aggravation des cytopénies après le sixième cycle, et cinq ont malgré tout poursuivi leurs traitements pour un, deux, trois, six et 15 cycles supplémentaires(!).

Trois de ces cinq patients n'ont subi aucune biopsie de contrôle après le sixième cycle malgré la persistance des cytopénies, alors que la biopsie de contrôle des deux autres montrait une augmentation des blastes (de 11 à 20 % et de 6 à 19 %), mais ces patients ont tout de même poursuivi le 5-AZA. Le traitement de ces cinq patients a finalement cessé en raison d'une progression de la maladie sans jamais avoir eu de réponse franche quantifiable chez 4 des 5 patients.

Environ la moitié (48,4 %) des patients ayant reçu un minimum de six cycles de 5-AZA ont eu une biopsie de contrôle à six mois. Parmi ceux-ci, trois ont connu une augmentation des blastes dans la moelle, et un seul a cessé son traitement par la suite, les deux autres l'ayant poursuivi, comme nous l'avons mentionné au paragraphe précédent.

Tableau 34. Patients ayant eu une **aggravation des cytopénies après six cycles** (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 56)	%
Patients ayant reçu un minimum de 6 cycles	31	55,4 %
Patients ayant connu une aggravation des cytopénies après 6 cycles	6	19,4 % (de 31 patients)
En cas d'aggravation, arrêt des traitements	1	16,7 % (de 6 patients)

Tableau 35. Patients ayant connu une augmentation du pourcentage de blastes dans la moelle après six cycles (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 56)	%
Patients ayant reçu un minimum de 6 cycles	31	55,4 %
Patients ayant eu une biopsie de moelle après 6 cycles	16	51,6 % (de 31 patients)
Patients pour qui cette valeur était manquante (nous n'avons pu retrouver les résultats ou une nouvelle biopsie n'a pas eu lieu)	15	48,4 % (de 31 patients)
Patients ayant connu une augmentation des blastes dans la moelle après 6 cycles	3	9,7 % (de 31 patients)
En cas d'augmentation des blastes, arrêt des traitements	1	33,3 % (de 3 patients)

Six patients de notre cohorte (10,7 %) ont pu bénéficier d'une greffe de moelle osseuse à la suite du traitement au 5-AZA. Le délai médian avant la greffe était de six mois avec un écart interquartile de quatre à sept mois. Il a été impossible de connaître l'issue de la greffe pour certains de ces patients, plusieurs ayant été transférés dans d'autres centres ou perdus au suivi.

Tableau 36. Patients pour qui le 5-AZA a permis une greffe de moelle osseuse (en nombre brut et en %)

Patient ayant subi une greffe	Nombre (N= 56)	%	---	---
	6	10,7 %		
Délai avant la greffe*	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Écart interquartile	
	6,17	6	4 - 7	
Nombre de cycles avant la greffe	Moyenne	Médiane	Écart interquartile	
	5,83	5,5	4 - 6	

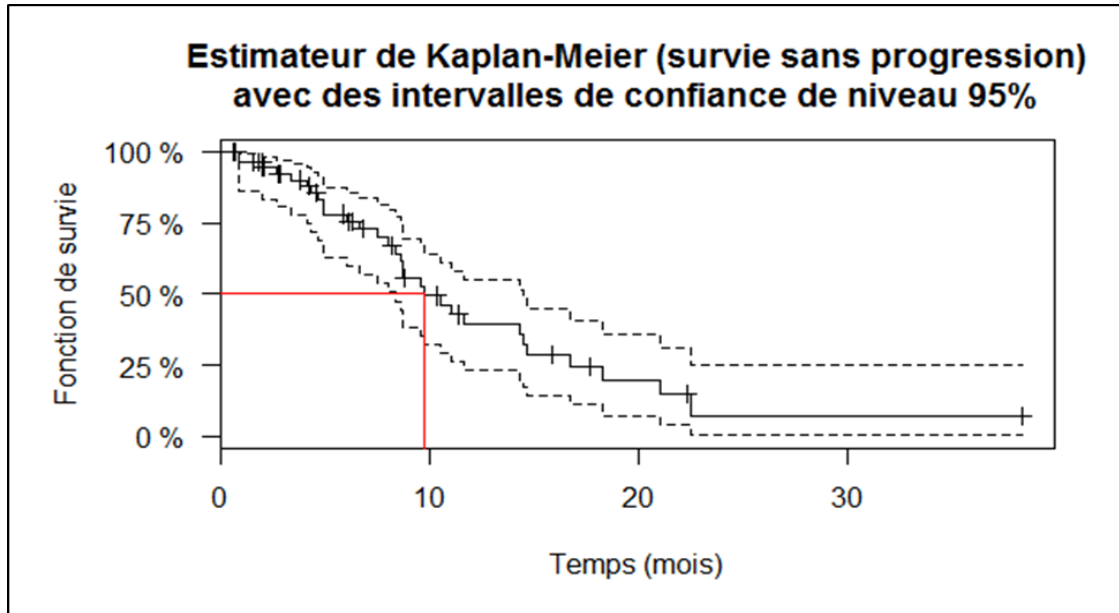
*Délai moyen avant la greffe (date de la greffe – date de début de traitement)

Trente-sept (37) patients sur 56 (66,1 %) ont vu leur maladie progresser, sont décédés ou ont été perdus au suivi pendant la période à l'étude. Les patients souffrant de SMD ont été suivis en moyenne pendant 8,34 mois (médiane de six mois et écart interquartile de un à 15 mois) avant la progression de la maladie, leur décès ou la perte au suivi. Le patient ayant été traité le plus longtemps au 5-AZA a reçu

42 cycles, soit pendant une durée de trois ans et deux mois. Son traitement était toujours en cours au moment de la fin de la période de collecte de données.

Nous avons produit une courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression pour la population SMD. Nous avons qualifié d'évènement la progression de la maladie, la transformation en LMA, le décès ou la perte au suivi. Le temps médian avant l'atteinte de l'une ou l'autre de ces issues était de 9,73 mois (IC 95 % = 8,42 à 14,5 mois).

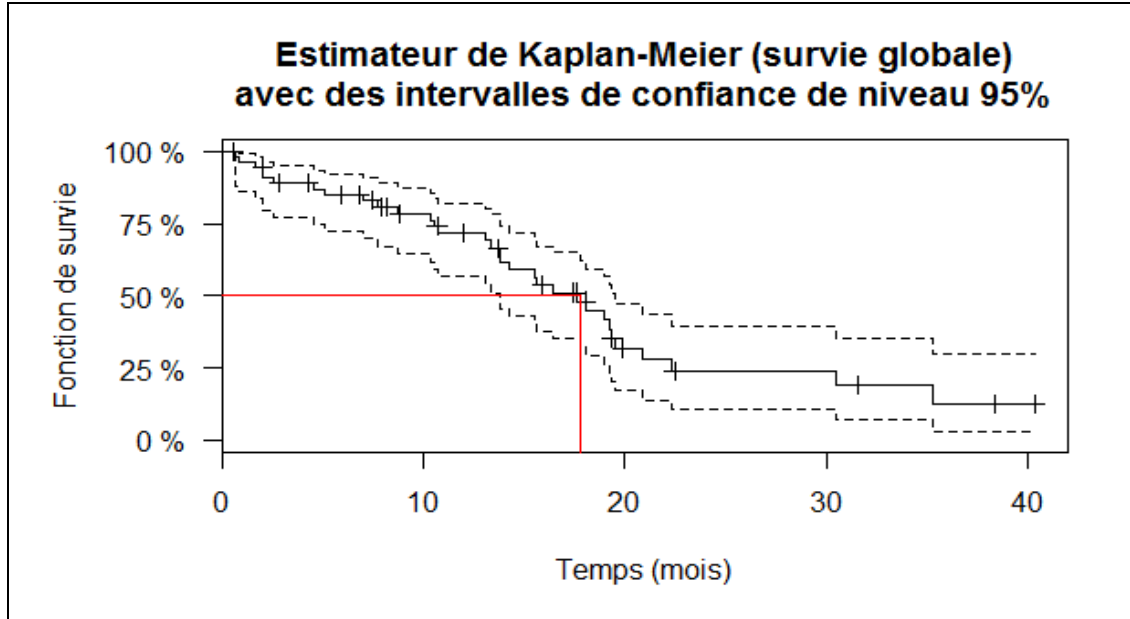
Figure 4. Courbe Kaplan-Meier de la survie sans progression (N = 56)



Temps médian avant la progression (date d'arrêt pour progression / transformation / décès / perte au suivi – date de début de traitement) (en mois) (population SMD)

Nous avons produit une courbe de Kaplan-Meier de survie globale des patients souffrant d'un SMD. Nous avons qualifié d'évènement le décès ou la perte au suivi. Le temps médian avant l'atteinte de l'une ou l'autre de ces issues était de 17,82 mois (IC 95 % = 13,78 à 19,53 mois).

Figure 5. Courbe Kaplan-Meier de la survie globale (N = 56)



Temps médian survie globale (date de décès / perte au suivi – date de début de traitement)
(en mois) (population SMD).

SECTION 4. POPULATION « LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÛE »

4.1. Caractéristiques de la population (population LMA)

Quinze (15) patients ont reçu le 5-AZA pour traiter une leucémie myéloïde aigüe (LMA) entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013 dans l'ensemble des CHU au Québec, soit 19,5 % de la population globale à l'étude.

Il y avait globalement deux fois plus d'hommes que de femmes qui présentaient une LMA, la proportion d'hommes s'est établie à 66,7 % contre 33,3 % de femmes. L'âge moyen était de 71 ans et l'intervalle (ou écart) interquartile, de 68,5 à 75,5 ans (population âgée entre 36 et 83 ans). À la fin de la collecte de données, en date du 31 mai 2013, six patients étaient décédés (quatre patients avaient également été perdus au suivi et étaient possiblement décédés). La progression de la maladie (hémorragie secondaire à une thrombocytopénie, pancytopenie, CIVD, LMA en phase terminale) était la principale cause de décès. En plus des quatre patients perdus au suivi, il a été impossible de déterminer de façon rétrospective la cause du décès de trois patients.

Tableau 37. Caractéristiques de la population LMA à l'étude

	Nombre (N = 15)	Écart interquartile
Homme	10 (66,6 %)	-----
Âge moyen	71,0	68,5 – 75,5

Tableau 38. Statut des patients à la fin de la période de collecte de données

	Nombre (N = 15)	%
Décès	6	40 %
- Progression de la maladie	3	20 %
- Toxicité du traitement	0	0 %
- Maladie concomitante	0	0 %
- Autre cause / Inconnu	3	20 %
Pertes au suivi	4	26,7 %
Patients en vie à la fin de la période de collecte de données	5	33,3 %

Le tableau 39 montre le taux de conformité de l'utilisation du 5-AZA pour la population LMA. Pour que l'utilisation du 5-AZA puisse être considérée comme conforme, les patients atteints de LMA devaient avoir un taux de blastes situé entre 20 et 30 % au début des traitements, une dysplasie de plus d'une lignée cellulaire, ne pas être admissibles à une greffe de moelle osseuse à court terme et avoir un statut de performance ECOG de deux au maximum. Dans notre population, cinq patients (33,3 %) ont reçu le 5-AZA conformément aux critères.

Le taux de conformité aurait pu être plus élevé, puisque cette dernière n'a pu être établie de façon rétrospective pour cinq patients. Si pour ceux-ci les renseignements manquants (entre autres l'admissibilité à court terme à la greffe et surtout la mention du score selon l'ECOG) avaient pu être retrouvés au dossier, l'utilisation aurait peut-être été jugée conforme pour 66,7 % de la population LMA à l'étude.

Tableau 39. Taux de conformité dans la population traité pour une LMA (N = 15)

	Oui N (%)	Non N (%)	Ne sait pas N (%)
1-Taux de blastes dans la moelle entre 20 et 30 %	10 (66 %)	5 (33 %)	0
2-Dysplasie de lignées multiples	15 (100 %)	0	0
3-Admissible à court terme à une transplantation	0	12 (80 %)	3 (20 %)
4-Statut de performance ECOG ≤ 2	7 (46,7 %)	0	8 (53 %)

Légende: *ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Taux de conformité pour l'indication LMA = cinq patients (33,3 %)
(Pour être conforme pour l'indication LMA [oui aux critères 1, 2 et 4 et non au critère 3]).

NDLR : La faiblesse du taux de conformité est quelque peu trompeuse, et ce taux aurait pu être plus élevé. Dans les faits, dix patients avaient un taux de blastes dans la moelle osseuse situé entre 20 et 30 % au moment du diagnostic, et le taux de conformité à cette indication aurait dû être de 66,7 %, mais l'absence d'information, ou la difficulté de retrouver cette information de façon rétrospective, relative entre autres au statut de performance et à l'admissibilité à la greffe ne nous ont pas permis d'établir la conformité d'au moins cinq des patients. En effet, le score ECOG de sept patients seulement a pu être retrouvé, mais le « statut d'accessibilité à une transplantation à court terme » de deux de ces patients (donc conforme à la fois aux critères 1, 2 et 4) n'a pu être retrouvé. Par conséquent, seuls cinq patients, soit 33,3 %, répondent à tous les critères de conformité pour l'indication LMA.

4.2. Caractéristiques du traitement (population LMA)

En date du 31 mai 2013, deux patients (13,3 %) recevaient toujours le 5-AZA pour le traitement d'une LMA. Au même moment, on comptait 13 patients (86,7 %) dont le traitement avait été interrompu. Parmi les principales raisons d'interruption, on signale une progression de la maladie (33,3 %) ou encore un manque d'efficacité (33,3 %). Un patient a cessé le traitement au 5-AZA en raison des effets indésirables, un autre a retiré son consentement et un dernier a cessé pour une raison inconnue.

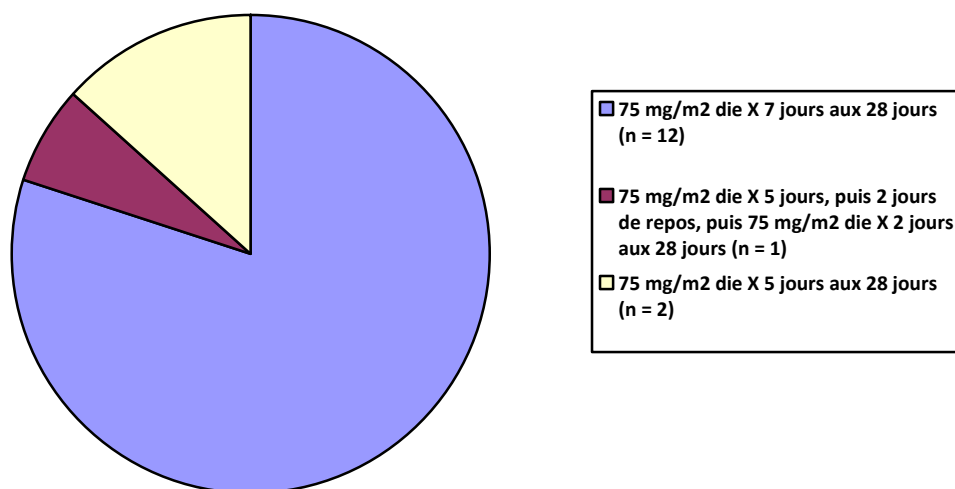
Tableau 40. Statut des traitements au 5-AZA au 31 mai 2013

	Nombre (N = 15)	%
Traitement en cours	2	13,3 %
Traitement terminé	0	0 %
Décès en cours de traitement	0	0 %
Traitement interrompu	13	86,7 %
- Progression de la maladie	5	33,3 %
- Retrait du patient	1	6,7 %
- Inefficacité du traitement	5	33,3 %
- Effets indésirables	1	6,7 %
- Greffe	0	0 %
- Raison d'arrêt non disponible / Inconnue	1	6,7 %
Inconnu	0	0 %

4.3. Traitement au 5-AZA (population LMA)

La majorité des patients (12 patients [80 %]) ont reçu le 5-AZA selon la posologie officielle, un patient (6,7 %) a reçu 75 mg/m² X cinq jours, puis deux jours de repos, puis 75 mg/m² X deux jours, et deux patients (13,3 %) ont reçu 75 mg/m² X cinq jours. Tous les patients ont reçu le 5-AZA en monothérapie par voie sous-cutanée.

Figure 6. Posologie 5-AZA utilisée



4.4. Réponse au traitement (population LMA)

Si l'on prend en compte tous les patients (y compris ceux dont le traitement était toujours actif), la durée moyenne d'exposition au 5-AZA était de 7,21 mois (6,6 cycles), alors que l'exposition médiane était de 4,8 mois (cinq cycles).

La plupart des patients (73,3 %) ont reçu 100 % des doses théoriques calculées tout au long de leur traitement. Trois patients (20 %) ont reçu une intensité moyenne de traitement située entre 80 et 100 %, et un seul patient (6,7 %) a reçu une intensité de traitement inférieure 80 %.

Tableau 41. Durée moyenne d'exposition au 5-AZA de la population LMA (médiane, écart interquartile) (N = 15)

	Moyenne	Médiane	Écart interquartile
Temps d'exposition au 5-AZA (mois)*	7,21	4,80	0,89 – 9,86
Temps d'exposition au 5-AZA (cycle)	6,60	5	1 – 9,5

*(Date de la dernière dose + 3 semaines ou date de décès ou perte au suivi) – date de la première dose

Tableau 42 : Intensité moyenne du traitement (médiane, écart interquartile) (% comparativement à la dose totale théorique)

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile
Intensité de traitement	97 %	100 %	1 – 1
	Nombre (N = 15)		%
100 %	11		73,3 %
80-99 %	3		20,0 %
60-79 %	1		6,7 %

Dans la population LMA, un patient a présenté une réponse partielle (6,7 %), un patient une réponse complète de la moelle (6,7 %), un patient une amélioration hématologique (6,7 %) et un patient une maladie stable (6,7 %). Pour l'ensemble de notre population, nous avons donc un taux de réponse de 13,3 % et un bénéfice clinique de 26,7 %.

Six patients (40 %) n'ont jamais répondu au traitement, la maladie ayant progressé malgré le 5-AZA. Il faut également prendre en considération le fait que, pour cinq patients (33,3 %), il était soit trop tôt pour qualifier la réponse au traitement, soit qu'il était impossible de le faire parce que le patient était décédé prématurément ou qu'il était encore en traitement actif au moment de la collecte de données.

Tableau 43. Meilleure réponse au niveau de la moelle osseuse (en nombre brut et en %)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N=15)	%
Rémission complète	0	0 %
Rémission partielle	1	6,7 %
Rémission complète de la moelle	1	6,7 %
Amélioration hématologique	1	6,7 %
Maladie stable	1	6,7 %
Progression	6	40 %
Ne sait pas / Non Applicable	5	33,3 %

4.5. Traitement concomitant (population LMA)

Un des avantages recherchés avec le 5-AZA est la possibilité de réduire la dépendance des patients aux traitements de support et aux transfusions sanguines, avantage dont un des six patients recevant des transfusions sanguines avant le traitement au 5-AZA a bénéficié.

Comme le recommandent les lignes directrices et les avis d'experts, aucun patient de cette sous-population n'a utilisé d'érythropoïétine pour maintenir l'hémoglobine à des niveaux adéquats, que ce soit avant ou après l'ajout des traitements au 5-AZA.

Au total, cinq patients ont eu recours au filgrastim pour traiter la neutropénie, trois avant le début des traitements, et deux en cours de traitement au 5-AZA.

Un total de 12 patients ont nécessité l'utilisation de transfusions sanguines. Six patients (40 %) en bénéficiaient déjà avant le début des traitements actifs au 5-AZA, alors que six autres en ont bénéficié après le début des traitements actifs. Un patient qui recevait des transfusions avant le début des traitements au 5-AZA a pu s'en passer par la suite.

Tableau 44. Patients recevant une thérapie de support avec le filgrastim

	Nombre (N = 15)	%
Utilisation avant le début du traitement	3	20 %
Ajout en cours de traitement	2	13,3 %
Arrêt en cours de traitement	3	20 %

Tableau 45. Patients recevant une thérapie de support avec transfusions sanguines

	Nombre (N = 15)	%
Utilisation avant le début du traitement	6	40 %
Ajout en cours de traitement	6	40 %
Arrêt en cours de traitement	1	6,7 %

Notons que la façon dont la collecte des données sur les transfusions sanguines a été faite peut amener à une sous-estimation du nombre de patients qui ont subi un arrêt temporaire puis une reprise des transfusions. En effet, la collecte de données estimait la consommation moyenne de culots sanguins par période de huit semaines. Un patient qui aurait cessé les transfusions pendant quelques semaines et les aurait reprises ultérieurement aurait pu échapper à la recension de l'investigateur. Par contre, l'historique de consommation par patient semblait démontrer que cette situation ne s'appliquait à aucun patient.

4.6. Réponse hématologique au traitement (population LMA)

Réponse érythroïde

Neuf patients (60 %) avaient une hémoglobine inférieure à 100 g/L au moment du diagnostic. La cytopénie de deux patients de ces neuf patients s'est détériorée ou stabilisée. Sept patients ont obtenu une amélioration de leur hémoglobine. Pour quatre d'entre eux, cette amélioration a été d'au moins 15 g/L, et pour trois patients, cette augmentation a été durable dans le temps, soit pendant au moins huit semaines consécutives.

Les sept patients ayant obtenu une amélioration de leur taux d'hémoglobine ont connu une augmentation moyenne de 45,2 g/L, et le laps de temps médian avant l'atteinte de la valeur d'hémoglobine la plus haute après le début du traitement au 5-AZA était de cinq mois (intervalle interquartile de 4 à 14 mois).

Tableau 46. Patients ayant une hémoglobine < 100 g/L avant le début des traitements et réponse au traitement (en nombre brut et en %) (N = 15)

Hémoglobine < 100 g/L avant début des traitements	Nombre (N = 15)		%		
	9		60 %		
	Nombre	% des 9	Variation		
			Médiane		Écart-type
Pas d'amélioration	2	22,2 %	-----	-----	-----
Amélioration	7	77,7 %	19	7,5 - 49	29,8
Amélioration d'au moins 15 g/L	4	44,4 %	-----	-----	-----
Amélioration d'au moins 15 g/L soutenue pendant 8 semaines	3	33,3 %	-----	-----	-----

4.7. Besoins transfusionnels

Douze (12) patients ont nécessité des transfusions de globules rouges avant ou pendant leur traitement au 5-AZA. La moitié de ces patients n'avait pas reçu de transfusion avant de recevoir le 5-AZA, les transfusions ayant débuté en même temps que le traitement actif de leur LMA.

Sur les six patients recevant des transfusions avant le début des traitements au 5-AZA, deux ont vu leurs besoins transfusionnels diminuer à la suite de l'ajout du 5-AZA. La consommation moyenne de culots globulaires de ces patients est passée de 3 à 0,5 par période de huit semaines. Deux patients ont eu une augmentation des besoins transfusionnels, et la consommation des deux autres patients est restée plutôt stable pendant le traitement.

Tableau 47. Variation du nombre de transfusions par période de huit semaines (N = 15) pour les patients ayant reçu des transfusions sanguines avant ou pendant les traitements

	Nombre de patients	% (des patients LMA)	Nombre de transfusions pré-AZA	Nombre de transfusions pendant 5-AZA	Variation
Population totale ayant reçu des transfusions	12	80 %	1,25	3,67	+2,42
Patients recevant des transfusions avant de recevoir le 5-AZA	6	40 %	2,5	2,33	-0,17
Patients ayant diminué leurs besoins transfusionnels	2	13,3 %	3	0,5	-2,5

4.8. Réponse plaquettaire

Douze (12) patients (80 %) avaient une numération des plaquettes inférieure à $100 \times 10^9/L$ au moment du diagnostic. Trois patients ont connu une détérioration ou une stabilisation de leur cytopénie. Neuf patients ont vu la numération plaquettaire s'améliorer après l'ajout du 5-AZA.

Pour les neuf patients ayant connu une amélioration du nombre de plaquettes, le laps de temps médian avant l'atteinte de la valeur du nombre de plaquettes la plus élevée était de deux mois (intervalle interquartile, de 1,5 à 13 mois).

Selon les critères d'évaluation de la réponse, les patients ayant initialement des plaquettes entre 20 et $100 \times 10^9/L$ (neuf patients) devaient obtenir une augmentation d'au moins $30 \times 10^9/L$ pour que l'on qualifie l'augmentation de conforme. Cinq patients (55,5 % de ces patients) ont répondu à ce critère. Ceux qui avaient des plaquettes se situant initialement entre 10 et $20 \times 10^9/L$ (deux patients) devaient au moins doubler leur nombre pendant le traitement au 5-AZA, ce qui a été observé chez un patient (50 % de ces patients).

Tableau 48. Patients ayant des plaquettes (plt) < 100 X 10⁹/L avant le début des traitements (en nombre brut et en %)

Plaquettes < 100 X 10 ⁹ /L avant début des traitements	Nombre (N = 15)		%	
	12		80,0 %	
	Nombre	% de 12	Variation	
			Médiane	Intervalle interquartile
Pas d'amélioration	3	25 %	-----	-----
Amélioration	9	75 %	39	10 – 242,5

Tableau 49. Augmentation du nombre de plaquettes (plt) en fonction du nombre de plaquettes de base

	Nombre (N=12)	%
Nombre initial de plt entre 20 X 10 ⁹ /L et 100 X 10 ⁹ /L	9	
- Augmentation d'au moins 30 X 10 ⁹ /L	5	55,5 %
- Pas d'augmentation d'au moins 30 X 10 ⁹ /L	4	44,4 %
Nombre initial de plt entre 10 X 10 ⁹ /L et 20 X 10 ⁹ /L	2	
- Augmentation d'au moins 100 % des plt	1	50 %
- Pas d'augmentation d'au moins 100 % des plt	1	50 %
Nombre initial de plt inférieur à 10 X 10 ⁹ /L	1	

N.B. Un patient avait un décompte plaquettaire initial inférieur à 10 X 10⁹/L et n'a pas été évalué selon des critères de réponse précis.

4.9. Réponse des neutrophiles

Neuf patients (60 %) avaient une numération des neutrophiles inférieure à 1,8 X 10⁹/L au moment du diagnostic. Quatre patients ont connu une détérioration ou une stabilisation de leur cytopénie. Cinq patients ont obtenu une amélioration de la numération des neutrophiles à la suite de l'ajout du 5-AZA.

Pour les cinq patients ayant obtenu une amélioration du nombre de neutrophiles, le laps de temps médian avant l'atteinte de la valeur de neutrophiles la plus élevée était de quatre mois (intervalle interquartile de 2 à 5 mois).

Selon les critères d'évaluation de la réponse, les patients ayant initialement des neutrophiles inférieurs à 1,0 X 10⁹/L (quatre patients) devaient obtenir une augmentation d'au moins 100 % de la valeur des neutrophiles et une augmentation absolue de plus de 0,5 X 10⁹/L pour qu'on qualifie l'augmentation de conforme. Les quatre patients de la cohorte l'ont obtenue (100 %).

Tableau 50. Patients ayant des neutrophiles (N) < 1,8 X 10⁹/L avant le début des traitements (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 15)		%	
Neutrophiles (N) < 1,8 X 10 ⁹ /L avant le début des traitements	9		60 %	
	Nombre	% de 9	Variation	
			Médiane	Intervalle interquartile
Pas d'amélioration	4	44,4 %	-----	-----
Amélioration	5	55,5 %	2	1,87 – 2,59

Tableau 51 : Augmentation du nombre de neutrophiles en fonction du nombre de neutrophiles de base

	Nombre (N = 4)	%
Patients avec un nombre de N < 1 X 10 ⁹ /L initial (n = 4)	Oui / Non	% Oui / % Non
Augmentation d'au moins 100 % et neutrophiles à plus de 0,5 X 10 ⁹ /L	4 / 0	100 % / 0 %

4.10. Cytopénies multiples

Sur l'ensemble de la population traitée pour une LMA (15 patients), au moment du diagnostic, quatre patients (26,7 %) présentaient deux cytopénies, et six patients (40 %) en présentaient trois.

Des patients présentant initialement deux cytopénies, un seul (25 %) a obtenu une amélioration de ses deux lignées cellulaires problématiques, alors que trois (75 %) ont obtenu une amélioration d'une des deux lignées.

Parmi les six patients ayant présenté trois cytopénies, quatre (66,7 %) ont obtenu une amélioration de deux lignées cellulaires sur trois, et deux (33,3 %) n'ont bénéficié d'aucune amélioration à la suite du traitement par le 5-AZA. Aucun patient n'a obtenu la normalisation des trois lignées cellulaires.

Tableau 52. Patients ayant initialement présenté deux cytopénies, (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 15)	%
Patients avec 2 cytopénies	4	26,7 %
	Nombre	% de 4
Amélioration / Normalisation des 2 lignées	1	25 %
Amélioration / Normalisation de 1 lignée/2	3	75 %
Amélioration / Normalisation d'aucune lignée	0	0 %

Tableau 53. Patients ayant initialement présenté deux cytopénies, (en nombre brut et en %)

	Nombre (N=15)	%
Patients avec 3 cytopénies	6	40 %
	Nombre	% de 6
Amélioration / Normalisation des 3 lignées	0	0 %
Amélioration / Normalisation de 2 lignées/3	4	66,7 %
Amélioration / Normalisation de 1 lignée/3	0	0 %
Amélioration / Normalisation d'aucune lignée	2	33,3 %

4.11. Réponse (Population LMA)

Selon la monographie canadienne et les groupes d'experts, un patient qui entreprenait un traitement au 5-AZA devrait recevoir un minimum de six cycles avant que l'on puisse conclure à la réponse ou non au traitement.

De nos 15 patients traités pour une LMA, un peu moins de la moitié, soit sept patients (46,7 %), ont reçu un minimum de six cycles de traitement. La meilleure réponse obtenue en cours de traitement par ces patients a été une réponse complète de la moelle d'un patient, une rémission partielle chez un autre patient, une amélioration hématologique et une stabilisation de la maladie chez un patient (6,7 % chacun). La maladie de deux patients a tout de même progressé malgré les six cycles de 5-AZA, et il a été impossible de déterminer rétrospectivement la meilleure réponse d'un patient ayant reçu un minimum de six cycles.

Huit patients ayant reçu moins de six cycles de 5-AZA ont interrompu les traitements pour des raisons diverses. La maladie de quatre patients a progressé, ce qui a justifié l'arrêt des traitements; un patient a eu des effets indésirables assez graves pour justifier un arrêt du traitement, et deux patients l'ont interrompu pour d'autres raisons. Des huit patients n'ayant pas reçu le minimum de six cycles, un patient venait d'entreprendre un traitement depuis peu et ne pouvait être évalué pour la réponse.

Tableau 54 : Meilleure réponse après un minimum de six cycles de traitement (en nombre brut et en %)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N=15)	%
Reçu au moins 6 cycles	7	46,7 %
- Rémission complète	0	0 %
- Rémission partielle	1	6,7 %
- Rémission complète de la moelle	1	6,7 %
- Amélioration hématologique	1	6,7 %
- Maladie stable	1	6,7 %
- Progression	2	13,3 %
- Ne sait pas	1	6,7 %
Pas reçu le minimum de 6 cycles	8	53,3 %

Tableau 55. Patients ayant arrêté le traitement avant d'avoir reçu au moins six cycles (en nombre brut et en %)

Raison de l'arrêt avant 6 cycles	Nombre (N = 8)	%
Progression de la maladie	4	50 %
Effets indésirables graves	1	12,5 %
Autres	2	25 %
Inconnu / Non applicable	1	12,5 %

Le nombre médian de cycles administré aux huit patients ayant reçu moins de six cycles était de un. L'intervalle interquartile était de 1 à 1,5 cycles avant l'arrêt.

La réponse cytogénétique est un autre élément que l'on peut observer parmi les patients traités pour une LMA. Toutefois, cette information était absente du dossier de plus des deux tiers des patients (71,4 %), et il nous a été impossible d'évaluer rétrospectivement cette réponse. Les deux patients qui ont bénéficié de cette analyse n'ont démontré aucune réponse cytogénétique au traitement.

Tableau 56 : Meilleure réponse cytogénétique après un minimum de six cycles de traitement (en nombre brut et en %)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N = 7)	%
Rémission complète	0	0 %
Rémission partielle	0	0 %
Aucune réponse	2	28,6 %
Inconnu	5	71,4 %

Parmi tous les patients observés pendant notre étude, sept d'entre eux ont reçu le minimum de six cycles. Quatre d'entre eux ont présenté une aggravation des cytopénies, et deux ont interrompu leur traitement. Les deux autres patients l'ont poursuivi pendant respectivement cinq et neuf cycles supplémentaires, malgré une aggravation des cytopénies après six cycles. (De plus, ces deux patients n'ont pas subi de biopsie de contrôle pour vérifier s'ils présentaient au moins une stabilisation du nombre de blastes dans la moelle.)

Deux des patients ayant reçu le minimum de six cycles de 5-AZA ont subi une biopsie de contrôle après le sixième cycle. Tous deux présentaient une augmentation des blastes dans la moelle, à la suite de quoi, ils ont cessé le traitement.

Tableau 57 : Patients ayant subi une aggravation des cytopénies après six cycles (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 15)	%
Patients ayant reçu le minimum de 6 cycles	7	46,7 %
Patients ayant subi une aggravation des cytopénies après 6 cycles	4	57,1 % des 7 patients
En cas d'aggravation, arrêt des traitements	2	50 % des 4 patients

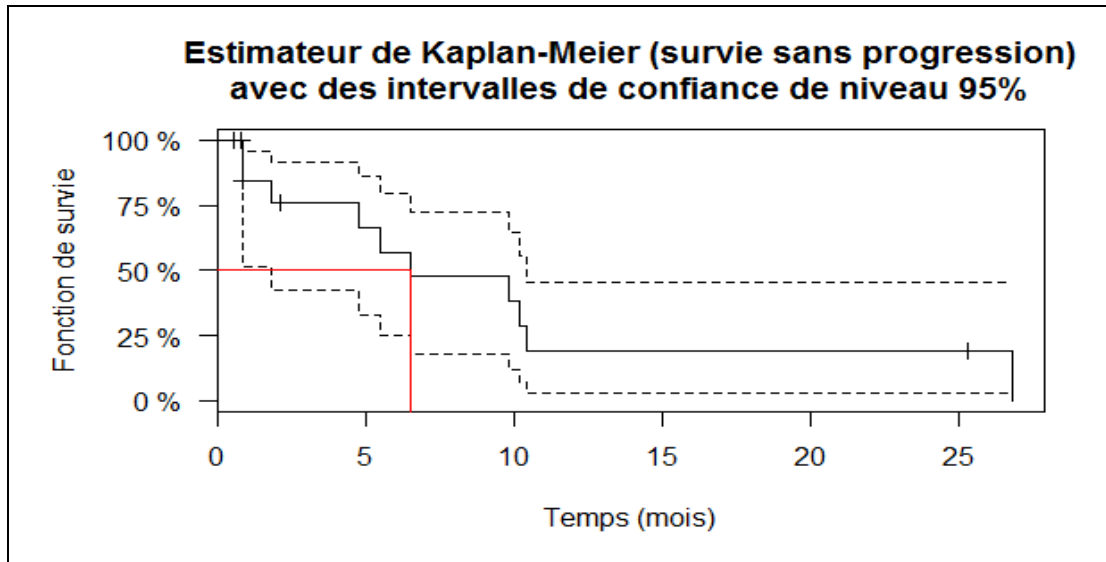
Tableau 58. Patients ayant subi une **augmentation du pourcentage de blastes dans la moelle après six cycles** (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 15)	%
Patients ayant reçu le minimum de 6 cycles	7	46,7 %
Patients ayant eu une biopsie de moelle après 6 cycles	2	28,6 % des 7 patients
Patients pour qui cette valeur était manquante (Impossibilité de retrouver les résultats ou des indices de nouvelle biopsie)	5	71,4 % des 7 patients
Patients ayant subi une augmentation des blastes dans la moelle après 6 cycles	2	28,6 % des 7 patients
En cas d'augmentation des blastes, arrêt des traitements	2	100 % des 2 patients

Aucun des 15 patients de notre étude n'a pu bénéficier d'une greffe de moelle osseuse.

À partir des données recueillies auprès des 15 patients LMA, nous avons pu produire deux courbes de Kaplan-Meier, une pour la survie sans progression et une pour la survie globale. Pour la courbe de survie sans progression, nous avons considéré comme un évènement la progression de la maladie, le décès ou la perte au suivi. Le temps médian avant l'atteinte de l'une ou l'autre de ces issues était de 6,54 mois (IC de 1,84 à 10,42 mois).

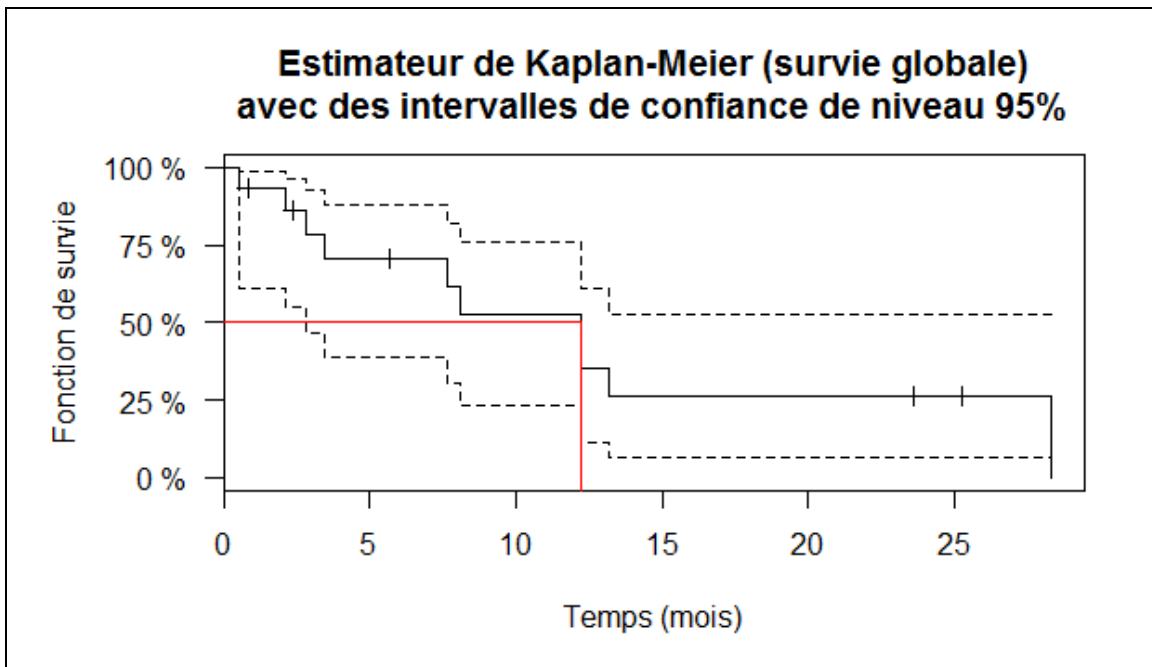
Figure 7. Courbe Kaplan-Meier de la survie sans progression (LMA) (N = 15)



Temps médian avant la progression de la maladie (date d'arrêt pour progression / décès / perte au suivi – date de début du traitement) (en mois) (population LMA).

Quant à la courbe de Kaplan-Meier concernant la survie globale des patients LMA, elle montre un laps de temps médian avant l'atteinte de l'une ou l'autre des issues de 12,23 mois (IC 95 % de 2,83 mois à NA (non atteint)). Nous avons considéré comme étant un évènement le décès ou la perte au suivi.

Figure 8. Courbe Kaplan-Meier de la survie globale (LMA) (N = 15)



Temps médian de survie globale (date de décès / perte au suivi – date de début de traitement) (en mois) (population LMA).

SECTION 5. POPULATION « AUTRES INDICATIONS »

Jusqu'à la parution de la classification OMS-2008, la LMMC était considérée comme un SMD. Elle est depuis classée dans une catégorie frontière, soit dans les syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/SMP). Dans les faits, 11 patients sur 179 du groupe AZA (6 %) de l'étude AZA-001 de Fenaux[6] étaient atteints d'une LMMC, et le recours au traitement 5-AZA pour cette indication pourrait être discutable (l'indication serait approuvée selon la monographie américaine, mais sujette à interprétation dans les monographies canadiennes et européennes). Pour les besoins de l'étude actuelle, nous avons décidé de ne pas inclure les LMMC dans les SMD.

L'étude des dossiers des patients a permis d'identifier six patients (7,8 % de la population globale à l'étude) ayant reçu le 5-AZA pour le traitement d'une LMMC.

Globalement, la proportion d'hommes s'est établie à 83,3 % contre 16,7 % de femmes. L'âge moyen était de 67 ans (population âgée entre 49 et 81 ans). À la fin de la collecte des données en date du 31 mai 2013, deux patients étaient toujours en vie, alors que trois étaient décédés et qu'un autre avait été perdu au suivi et est probablement décédé.

Tableau 59. Caractéristique de la population LMMC à l'étude (N = 6)

	Nombre (N = 6)	Intervalle interquartile
Homme	5 (83,3 %)	-----
Âge moyen	67	49 - 81

Tableau 60. Statut des patients à la fin de la période de collecte de données (31 mai 2013) (N = 56)

	Nombre (N = 6)	%
En vie	2	33,3 %
Décès	3	50 %
- Maladie progressive	2	33,3 %
- Infection	1	16,7 %
Inconnu / perte au suivi	1	16,7 %

La durée moyenne d'exposition au 5-AZA dans la population LMMC était de 9,83 mois, alors que la médiane était de 5,34 mois (deux patients avaient reçu des traitements pendant moins de deux mois, alors qu'un des patients avait reçu le traitement pendant plus de 30 mois, ce qui, en raison de la petite taille de l'échantillon, peut fortement modifier les statistiques).

Tableau 61. Durée moyenne d'exposition au 5-AZA dans la population « Autres indications » (médiane, intervalle interquartile) (N = 6)

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile
Temps d'exposition au 5-AZA (mois)*	9,83	5,34	1,77 – 14,62
Temps d'exposition au 5-AZA (cycle)	10	5,5	

*(Date de la dernière dose + trois semaines ou date du décès ou perte au suivi) – date de la première dose.

La quasi-totalité des patients avaient utilisé le 5-AZA à raison de 75 mg/m² une fois par jour pendant sept jours.

Tableau 62. Posologie 5-AZA utilisée (N = 6)

	Nombre (N = 6)	%
75 mg/m ² X 7 jours	5	83,3 %
75 mg/m ² X 5 jours	1	16,7 %

Dans tous les cas, le 5-AZA était le seul traitement actif (à l'exclusion des thérapies de support) et il a toujours été administré par voie sous-cutanée.

La meilleure réponse obtenue en LMMC a été une amélioration hématologique qui a été observée chez un patient (16,7 %). Une stabilisation de la maladie a également été observée chez deux autres patients (33,3 %). Aucun n'a obtenu une réponse objective au traitement.

Tableau 63. Meilleure réponse *après un minimum de six cycles* de traitement (en nombre brut et en %) (N = 6)

Meilleure réponse obtenue	Nombre (N=6)	%
Reçu au moins 6 cycles	3	50 %
- Amélioration hématologique	1	16,7 %
- Maladie stable	2	33,3 %
Pas reçu le minimum de 6 cycles	3	50 %

Trois patients n'ont pas reçu le minimum de six cycles requis avant de pouvoir juger de la réponse au traitement, un patient étant décédé et un autre a vu la maladie se transformer en LMA après un cycle de traitement. Nous n'avons pas été en mesure de déterminer a posteriori la raison de l'arrêt du troisième patient.

Tableau 64. Patients ayant arrêté le traitement *avant d'avoir reçu au moins six cycles* (en nombre brut et en %) (N = 3)

Raison d'arrêt avant 6 cycles	Nombre (N = 3)	%
Progression de la maladie	1	33,3 %
Décès	1	33,3 %
Inconnu / Sans objet	1	33,3 %

Tableau 65. Patients dont la LMMC s'est transformée en LMA pendant le traitement (en nombre brut et en %) (N = 6)

LMMC transformé en LMA	Nombre	%
	1	16,7 %
Délai avant transformation	Moyenne (mois)	Médiane (mois)
	1,25	1,25
Nombre de cycles avant transformation	Moyenne	Médiane
	1	1
Arrêt des traitements	oui / non	% oui / % non
	1 / 0	100 % / 0 %

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES

Comme pour tous protocoles qui nécessitent plus d'un médicament, il est parfois difficile de déterminer a posteriori quel effet indésirable est attribuable à tel ou tel médicament. Dans le cas du 5-AZA, chaque jour de traitement, on administre aux patients une prémédication à base d'ondansétron, avec en plus de la dexaméthasone à certains patients, ce qui pourrait avoir une incidence sur les effets indésirables rapportés. Les effets secondaires décrits ici sont donc dus au « protocole 5-AZA », plutôt qu'au 5-AZA lui-même. Par exemple, 50,6 % des patients se sont plaints de constipation en cours de traitement, ce qui risque fort d'être lié à l'utilisation quotidienne d'un inhibiteur du 5-HT3 (ondansétron ou granisétron) plutôt que du 5-AZA.

Au cours de la période à l'étude, 67 patients (87 %) ont présenté un ou des effets indésirables autres qu'hématologiques (de n'importe quel grade) que le médecin traitant a jugé pertinent d'inscrire au dossier du patient.

Tableau 66. Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 77)	%
Constipation	39	50,6 %
Nausées	30	39 %
Vomissements	18	23,4 %
Diarrhée	16	20,8 %
Fatigue	44	57,1 %
Réaction cutanée	20	26 %
Érythème au site d'injection	16	20,8 %
Fièvre / infection	22	28,6 %
Autres*	57	74 %

*Autres effets secondaires rapportés : inappétence, engourdissement du bras, reflux gastrique, ulcères buccaux, anorexie, coloration de la peau, crampes aux mains, ecchymose et douleur au site d'injection, dyspnée à l'effort, crampes d'estomac, insomnie, vision floue, douleurs musculaires, douleurs osseuses, augmentation des enzymes hépatiques, changement du goût, céphalées, neuropathies périphériques, tremblements

Les principaux effets indésirables observés étaient la fatigue et les effets digestifs (constipation, nausées, vomissements, diarrhée). Environ 20 à 25 % des patients ont également présenté des symptômes cutanés.

Des 77 patients, 18 ont présenté un effet indésirable entraînant des conséquences mineures, soit une diminution de dose ou un retard du cycle de traitement suivant. Ces effets indésirables consistaient surtout en de la fatigue et de la fièvre.

Tableau 67: Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable avec des conséquences mineures (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 77)	%
Au moins 1 effet indésirable avec des conséquences mineures	18	23,4 %
- Diarrhée	1	1,3 %
- Fatigue	7	9,1 %
- Réaction cutanée	2	2,6 %
- Fièvre	6	7,8 %
- Autres	6	7,8 %

Onze patients ont présenté des effets indésirables entraînant des conséquences que nous avons considérées comme majeures, ayant abouti à l'arrêt des traitements au 5-AZA ou à une hospitalisation. Le principal effet indésirable observé dans cette catégorie était la fièvre apparue chez 10 des 11 patients.

Tableau 68 : Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable avec des conséquences majeures (en nombre brut et en %)

	Nombre (N = 77)	%
Au moins 1 effet indésirable avec des conséquences majeures	11	14,3 %
- Constipation	1	1,3 %
- Fatigue	2	2,6 %
- Fièvre / infection	10	13 %

Finalement, un patient (1,3 %) est décédé à la suite d'une infection pendant son traitement au 5-AZA. Étant donné la nature de la maladie à traiter, la cause principale de cette infection reste difficile à déterminer. Elle aurait pu être secondaire au traitement ou à une neutropénie attribuable à la maladie.

SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Résumé des résultats et analyse

Dans notre analyse descriptive, la proportion globale d'hommes s'est établie à 62,3 % contre 37,7 % de femmes. L'âge moyen était de 66,9 ans et l'intervalle (ou écart) interquartile, de 61 à 73 ans (population âgée entre 36 et 83 ans). Vingt-sept (27) patients (35,1 %) avaient moins de 65 ans et quatre patients (5,2 %) avaient moins de 50 ans au moment du diagnostic de leur maladie. Ceci correspond à ce que rapportent les statistiques sur la SMD et la LMA.

À la fin de la collecte des données en date du 31 mai 2013, 14 patients (18,2 %) recevaient toujours le 5-AZA de façon active, et 35 patients étaient décédés (11 patients avaient également été perdus au suivi et sont probablement décédés). Les principales raisons de décès étaient une maladie progressive (hémorragie secondaire à une thrombocytopenie, pancytopenie, CIVD, LMA en phase terminale) ou un décès secondaire à une infection. Les 17 autres patients (22,1 %) avaient cessé leur traitement au 5-AZA et étaient toujours en vie à la fin de la période d'observation.

Conformité par rapport à l'indication

Au Québec, le 5-AZA est inscrit à la *Liste de médicaments – Établissements* de la RAMQ à titre de médicament d'exception pour le traitement des patients adultes qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont atteints de SMD de risque intermédiaire-2 et élevé, selon l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) et de LMA avec 20 à 30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé, à condition que le patient ait un statut de performance selon l'ECOG inférieur ou égal à 2 [9].

Au total, nous avons pu établir que 62,3 % des patients (48 patients sur 77) avaient reçu le 5-AZA conformément aux critères émis par la RAMQ. Dans la population ayant été traitée pour un SMD (n = 56), nous avons identifié de façon rétrospective 32 patients (57,1 %) qui avaient une maladie de risque intermédiaire-2 selon le score de l'IPSS et 11 patients (19,6 %) qui étaient considérés à risque élevé. Ainsi, 76,7 % de la population SMD ont reçu le 5-AZA conformément aux critères. Quant à la LMA (n = 15), nous avons pu déterminer rétrospectivement que cinq patients (33,3 %) avaient reçu le 5-AZA conformément aux critères.

Dans un cas comme dans l'autre, le taux de conformité aux critères de prescription aurait pu être plus élevé, puisque la conformité n'a pu être établie de façon rétrospective pour six patients SMD et cinq patients LMA. Si pour ces patients, les renseignements manquants (entre autres l'admissibilité à la greffe à court terme, la mention du score selon l'ECOG et le taux de blastes au diagnostic) avaient pu être retrouvés dans le dossier, le recours au 5-AZA aurait peut-être été jugé conforme pour 76,6 % de la population à l'étude, soit 59 des 77 patients.

Exposition au 5-AZA par rapport aux études pivots

L'étude internationale AZA-001 a comparé l'exposition au 5-AZA de 358 adultes atteints d'un SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé correspondant à un diagnostic d'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation ou de leucémie myéloïde aigüe (AREB-T ou LMA) et de LMMC. L'objectif visait à comparer, dans cette population ayant un bon statut de performance (ECOG < ou = 2), le traitement par azacitidine à 75 mg/m² sous-cutané pendant un cycle de sept jours tous les 28 jours, avec le traitement classique choisi par l'investigateur pour chaque patient avant la répartition aléatoire : traitement symptomatique seul, cytarabine à faibles doses (20 mg/m²/jour pendant 14 jours tous les 28 jours), chimiothérapie intensive : (cytarabine de 100 à 200 mg/m²/jour pendant sept jours avec une anthracycline pendant trois jours) [6]. Dans l'étude CALGB 9221, l'azacitidine (75 mg/m²/jour IV pendant sept jours consécutifs administrée tous les 28 jours) a été comparée aux traitements symptomatiques (transfusions globulaires et concentrés plaquettaires, antibiotiques et autres) auprès de 191 patients atteints de SMD (dont

46 % de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS), dont le statut de performance ECOG était inférieur ou égal à 2 [7].

Pendant la période d'observation, nos 77 patients ont reçu un total de 607 cycles de 5-AZA, soit une moyenne de 7,88 cycles par patient, pendant 8,15 mois en moyenne. La population SMD a été exposée au 5-AZA pendant 8,26 mois en moyenne, alors que la population LMA l'a été pendant 7,21 mois. Le nombre médian de cycles reçus par ces patients était de six cycles dans chacune des situations. Les patients observés pendant l'étude ont reçu une dose totale moyenne de 885,4 mg par cycle. Dans les deux études citées dans le document du PGTM de 2011, les patients avaient reçu le 5-AZA pendant une période médiane de 10,34 mois dans l'étude AZA-001 [6] et pendant une durée moyenne de 11,4 mois dans l'étude CALGB 9221 [7].

Score IPSS vs score IPSS-R

Dans la population ayant été traitée pour un SMD entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013, 32 patients (57,1 %) avaient une maladie de risque intermédiaire-2 selon le score de l'IPSS, et 11 patients (19,6 %) étaient considérés à risque élevé.

Dans un article publié dans le journal Blood en 2012, Greenberg et ses collaborateurs[15] ont proposé un score révisé nommé IPSS-R en remplacement du score IPSS. Le PGTM a voulu appliquer de façon exploratoire ce nouveau score à la population traitée dans les CHU du Québec afin de déterminer quel serait le risque des patients traités selon ce nouveau score.

Tableau 69. *Concordance entre le score IPSS et IPSS-R pour nos patients (N = 56)*

Classification	IPSS (N = 56)		IPSS-R (N = 56)	
	Nombre	%	Nombre	%
Très faible			0	0 %
Faible	0	0 %	1	1,8 %
Intermédiaire - 1	7	12,5 %	6	10,7 %
Intermédiaire - 2	32	57,1 %		
Élevé	11	19,6 %	23	41,1 %
Très élevé			20	35,7 %
Inconnu	6	10,7 %	6	10,7 %

Un des avantages du score IPSS-R est de mettre davantage l'accent sur les modifications cytogénétiques et de leur conférer une plus grande importance dans le calcul du score. Dans le IPSS-R, une mauvaise cytogénétique peut donner jusqu'à 4 points sur un maximum de 9, alors que dans le score IPSS, une mauvaise cytogénétique donnait tout au plus 1 point sur un maximum de 3,5.

Prenons l'exemple de deux patients ayant un score IPSS identique « Intermédiaire-1 » tout en ayant des maladies très différentes, l'un ayant 3 cytopénies et 3 % de blastes dans la moelle mais une bonne cytogénétique, et un autre ayant une légère thrombocytopénie, 3 % de blastes, mais un caryotype comptant plus de trois anomalies. Selon le score IPSS-R, le premier patient aurait un score IPSS-R « faible » et un meilleur pronostic, alors que le deuxième pourrait avoir un score « élevé » et un pronostic beaucoup plus sombre. Ce patient mériterait probablement un traitement plus agressif, alors que la maladie du premier pourrait probablement être maîtrisée avec des thérapies de support.

Pour l'instant, les indications de traitement approuvées par Santé Canada sont en relation avec le score IPSS, mais si, dans le futur, le score IPSS-R venait à être utilisé de façon standard, il faudrait probablement revoir les critères de Santé Canada au regard de cette nouvelle réalité.

Posologie du 5-AZA

La posologie approuvée dans la monographie du 5-AZA est de 75 mg/m² pendant sept jours consécutifs [8]. Même si cette posologie s'est montrée efficace, elle comporte son lot de problèmes logistiques, autant pour les patients que pour les organisations, dont les cliniques d'oncologie sont souvent fermées la fin de semaine. Ceci a poussé certains chercheurs à étudier de nouvelles posologies plus « pratiques », soit 75 mg/m² pendant cinq jours avec un arrêt la fin de semaine, puis reprise pour deux journées supplémentaires (5-2-2) et une autre de 75 mg/m² pendant cinq jours [16,17]. Bien que ces deux posologies aient montré des données de survie sans progression intéressantes par rapport à la posologie officielle, le manque de données de survie globale a fait en sorte que la pénétration de ces posologies est restée très faible dans les CHU du Québec. En effet, 77,9 % de la population totale à l'étude (43 patients SMD, 12 patients LMA et cinq patients avec une LMMC) ont reçu le 5-AZA selon la posologie officielle, 5,2 % de la population (trois patients SMD et un patient LMA) ont reçu 75 mg/m² X cinq jours, puis deux jours de repos, puis 75 mg/m² X deux jours et 11,9 % (six patients SMD, deux patients LMA et un LMMC) ont reçu 75 mg/m² X 5 jours. Quatre patients (7,1 %) ont commencé par des cycles de sept jours de traitement, mais ont par la suite reçu cinq jours de traitement par cycle.

De nouvelles données publiées en mars 2014 par Garcia-Delgado et coll.[18] semblent démontrer que les traitements de sept jours (soit sept jours consécutifs ou le 5-2-2) seraient supérieurs aux traitements de cinq jours.

Taux de bénéfice clinique (Réponse complète, réponse partielle et stabilisation de la maladie)

Le taux de bénéfice clinique renvoie au total des patients ayant atteint une réponse complète, une réponse partielle, une réponse complète de la moelle ainsi qu'à ceux ayant obtenu une stabilisation de la maladie grâce aux traitements.

Dans l'étude AZA-001, dont la population comprenait 89 % de patients SMD ayant un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé et 1 % de patients LMA, le bénéfice clinique se chiffrait à 61 % [6], et il était de 60 % dans l'étude CALGB 9221, dont la population comprenait 41 % de patients SMD ayant un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé et 11 % de patients LMA [7].

Dans notre population totale, 34 patients (44,2 %) ont obtenu un quelconque bénéfice au traitement. Un patient SMD a eu une réponse complète (1,3 %), un patient SMD et un patient LMA ont obtenu une réponse complète de la moelle (2,6 %), 14 patients SMD et un patient LMA une réponse partielle (19,5 %), sept patients SMD, un patient LMA et un patient LMMC auraient eu une amélioration hématologique (11,7 %) et quatre patients SMD, un patient LMA et deux patients LMMC ont observé une stabilisation de leur maladie (9,1 %).

Tableau 70. Comparaison des avantages cliniques en fonction des études

	AZA-001	CALGB 9221	PGTM
% de patients SMD avec score IPSS intermédiaire-2 ou élevé	89 %	41 %	55,8 – 63,6 %
% de patients LMA	1 %	11 %	19,4 %
Avantages cliniques	61 %	60 %	44,2 %

Huit patients SMD, six patients LMA et un patient LMMC (22 %) n'ont jamais répondu au traitement, la maladie ayant progressé malgré le 5-AZA. Trois patients SMD ont reçu respectivement 12, 17 et 6 cycles de traitement sans que l'on puisse déterminer rétrospectivement leur meilleure réponse. Quant aux 25 autres patients, soit parce qu'ils sont décédés très tôt ou qu'ils étaient encore en cours de traitement ou au début des traitements au moment de la collecte des données (neuf patients) soit pour d'autres raisons (déménagement, perte au suivi), il a été impossible de déterminer la meilleure réponse obtenue avec le 5-AZA.

Six patients SMD ont pu recevoir une greffe de cellules souches destinée à traiter définitivement leur condition. De ces six patients, deux avaient obtenu une réponse partielle au traitement avant la greffe. Trois avaient obtenu au moins une réponse hématologique (la biopsie préalable à la greffe avait été faite dans un autre centre, il a donc été impossible de la retrouver dans les dossiers) et un autre a été greffé sans l'on puisse juger de la réponse au 5-AZA, comme nous en avons fait mention dans la discussion. Si nous tenons compte du sixième patient greffé (considéré dans la catégorie « impossible de déterminer la meilleure réponse obtenue ») dans le calcul du bénéfice clinique, le taux s'établirait à 45,5 %, ce qui est encore assez loin des valeurs obtenues dans les deux études pivots [6,7,19].

Réponse hématologique

L'un des avantages recherchés dans le traitement au 5-AZA était la diminution des cytopénies et des symptômes qui leur sont liés, ainsi que la possibilité de réduire la dépendance des patients aux traitements de support et aux transfusions sanguines.

La thrombocytopénie (numérotation des plaquettes inférieure à $100 \times 10^9/L$) était l'anomalie la plus fréquente au diagnostic, présente chez 46 patients SMD, 12 patients LMA et 5 patients LMMC (81,2 % de la population totale). De ce nombre, 35 patients SMD, 9 patients LMA et 4 patients LMMC ont vu une augmentation du nombre de plaquettes en circulation. Des augmentations significatives, soit une augmentation d'au moins $30 \times 10^9/L$ chez les patients ayant initialement des plaquettes entre 20 et $100 \times 10^9/L$ ou une augmentation de 100 % chez les patients qui avaient des plaquettes se situant initialement entre 10 et $20 \times 10^9/L$, ont été observées chez 62 % de la population (39 de ces 63 patients). Le délai médian avant l'atteinte de la valeur des plaquettes la plus élevée était de deux à trois mois selon les sous-populations.

L'anémie (hémoglobine inférieure à 100 g/L) était la deuxième plus fréquente au moment du diagnostic. Elle a été observée chez 43 patients SMD, neuf patients LMA et trois patients LMMC (71,4 % de la population totale). Trente-sept (37) patients ont vu leur hémoglobine augmenter pendant les traitements (26 SMD, 7 LMA et 4 LMMC). Vingt-deux (22) SMD, 4 patients LMA et 3 LMMC ont obtenu une augmentation de 15 g/L. Par contre, les augmentations ont été significatives (augmentation d'au moins 15 g/L et soutenue pendant au moins huit semaines) chez seulement 18 patients (13 SMD, trois LMA et deux LMMC). Le délai médian avant l'atteinte de la valeur d'hémoglobine la plus élevée était de trois à cinq mois selon les sous-populations.

La neutropénie (numération des neutrophiles inférieure à $1,8 \times 10^9/L$) touchait 39 patients SMD et 9 patients LMA au moment du diagnostic (62,3 % de la population totale). La quasi-totalité des patients (38) ont obtenu une amélioration de leur neutropénie. Pour les patients qui avaient une neutropénie plus grave (neutrophiles initialement inférieurs à $1,0 \times 10^9/L$), ce qui était le cas de neuf patients SMD et de quatre patients LMA, tous ont obtenu une augmentation d'au moins 100 % de leur valeur de neutrophiles et une augmentation absolue de plus de $0,5 \times 10^9/L$. Comme pour les deux autres cytopénies, le temps médian avant l'atteinte de la valeur de neutrophiles la plus élevée était de trois à quatre mois.

Une grande majorité de patients présentaient plus d'une cytopénie au moment du diagnostic. Sur l'ensemble de la population traitée (77 patients), 22 patients SMD, 4 patients LMA et 3 patients LMMC (37,7 % de la population totale) présentaient deux cytopénies, et 25 patients SMD, 6 patients LMA et aucun patient LMMC (40,3 % de la population globale) en présentaient trois.

Des patients présentant initialement deux cytopénies, 13 patients SMD, un patient LMA et deux patients LMMC ont vu une amélioration des deux lignées cellulaires problématiques, alors que huit patients SMD et trois patients LMA ont vu une amélioration sur une des deux lignées. Deux patients (un SMD et un LMMC) n'ont obtenu aucune amélioration à la suite de l'ajout du 5-AZA.

Parmi les 31 patients s'étant présentés avec trois cytopénies, 15 patients SMD et 4 patient LMA ont obtenu une amélioration de deux lignées cellulaires sur trois. Huit patients SMD ont observé une amélioration d'une lignée sur trois. Deux patients SMD et deux patients LMA n'ont obtenu aucune amélioration à la suite du traitement par le 5-AZA. Notons également qu'aucun patient n'a obtenu la normalisation des trois lignées cellulaires.

L'arrêt des thérapies de support a été possible chez quatre patients SMD ayant reçu de l'érythropoïétine, un total de 12 patients (neuf SMD et trois LMA) ayant reçu du filgrastim et quatre patients (trois SMD et un LMA) ayant reçu des transfusions sanguines (5,2 %).

Besoins transfusionnels

Un autre avantage recherché lors du traitement au 5-AZA est la diminution de la dépendance transfusionnelle. Lors de l'évaluation sommaire faite par le PGTM en 2011, les études avaient démontré que, parmi les personnes dépendantes des transfusions au départ, 45 % de celles traitées avec le 5-AZA avaient pu devenir « transfusion-indépendantes » [1,6].

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mai 2013, 34 patients ont reçu des transfusions sanguines dans les huit semaines ayant précédé le début des traitements au 5-AZA, et 24 patients de plus ont eu recours à des transfusions sanguines alors que le traitement au 5-AZA avait été amorcé, ce qui donne un total de 58 patients (75,3 % de la population totale).

Dans la sous-population SMD, un total de 42 patients ont reçu des transfusions sanguines, dont 27 qui en utilisaient avant d'entreprendre les traitements au 5-AZA. La consommation moyenne de ces 27 patients par période de huit semaines est passée de 4,72 culots en moyenne à plus de 5,84, ce qui donne une augmentation moyenne de 1,12 culot par période de huit semaines. Seuls huit patients (environ 30 % de ceux ayant reçu des transfusions avant de commencer le traitement au 5-AZA) ont vu leurs besoins transfusionnels diminuer. Leur consommation moyenne de culots globulaires est passée de 6,25 à 3,13 par période de huit semaines, soit une diminution de 50 % de leurs besoins.

Du côté de la sous-population LMA, 12 patients ont dû avoir recours à des transfusions de globules rouges, dont six qui étaient transfusés régulièrement avant les traitements au 5-AZA. Quatre d'entre eux ont vu leurs besoins transfusionnels augmenter malgré l'utilisation du 5-AZA. Seuls deux patients LMA ont vu leurs besoins transfusionnels diminuer à la suite de l'ajout du 5-AZA. La consommation moyenne de culots globulaires de ces patients est passée de 3 à 0,5 par période de huit semaines.

Dans la sous-population LMMC, seul un patient recevait des transfusions sanguines avant le début des traitements au 5-AZA, et sa consommation a doublé, passant de deux à quatre transfusions par période de huit semaines, et un second a dû commencer à recevoir des transfusions sanguines en cours de traitement.

Pour les huit autres patients qui ont eu recours à des transfusions sanguines (six patients SMD et deux patients LMA), la consommation est restée plutôt stable pendant le traitement.

Seuls quatre patients qui recevaient des transfusions sanguines avant le début des traitements sont devenus « transfusion-indépendant » après l'amorce du traitement au 5-AZA (11,8 %). Trois de ces patients n'avaient reçu que deux culots globulaires dans les huit semaines avant le début du traitement au 5-AZA, l'autre en avait reçu quatre.

Notons que la façon dont la collecte de données sur les transfusions sanguines a été faite peut avoir engendré une sous-estimation du nombre de patients qui ont temporairement arrêté d'en recevoir puis les ont reprises. En effet, la collecte de données prenait en compte la consommation moyenne de culots sanguins par période de huit semaines. Un patient qui aurait arrêté pendant quelques semaines avec une reprise ultérieure aurait pu ne pas avoir été remarqué par l'investigateur. Par contre, l'historique de consommation par patient ne semblait révéler aucun cas semblable.

Transformation LMA

La transformation du syndrome myélodysplasique en leucémie myéloïde aigüe (LMA) est une complication connue et plutôt fréquente de la maladie. Elle constitue également une indication d'arrêt des traitements au 5-AZA.

Des 56 patients SMD observés pendant l'étude, 16 (28,6 %) ont vu leur maladie progresser et se transformer en LMA. Cette transformation s'est produite en moyenne 9,94 mois après le début des traitements au 5-AZA, soit après 8,5 cycles en moyenne. Elle pouvait par contre se produire à tout moment, puisqu'un patient l'a vécue après un seul cycle, alors que la transformation la plus tardive a été observée après 16 cycles. L'intervalle interquartile de la transformation en LMA était de 6 à 12 cycles.

Dans l'étude CALGB 9221 (dont 46 % des patients étaient de risque intermédiaire-2 ou élevé selon IPSS), la durée médiane de survie sans transformation en LMA était de 21 mois dans le groupe 5-AZA par rapport à 12 mois pour le groupe témoin, alors qu'elle était de 17,8 mois avec le 5-AZA comparativement à 11,5 mois avec les soins habituels dans l'étude AZA-001 [7]. Dans notre population, le délai médian avant la transformation était de 14,2 mois (avec un intervalle de confiance 95 % entre 10,52 et 17,75 mois).

Patients ayant reçu six cycles et conditions d'arrêt

La Liste de la RAMQ précise qu'on devrait interrompre le traitement en présence d'une progression de la maladie à la suite d'une réponse partielle ou complète ou d'une transformation en LMA en cours de traitement. Elle précise également qu'il faut arrêter le traitement après six cycles s'il y a aggravation des cytopénies ou augmentation du nombre de blastes.

Des 77 patients à l'étude, 41 (53,2 %) ont reçu au moins six cycles de traitement, mais pour plus de la moitié d'entre eux (22 patients sur 41) la biopsie pour déterminer le nombre de blastes après six cycles n'a pas été faite, et le nombre de blastes n'a pu être inscrit au dossier. Un effort pourrait certainement être fait à ce niveau de manière à améliorer l'évaluation de la pertinence du traitement, car des 22 patients qui avaient subi une biopsie après six cycles, cinq (22,7 %) ont cessé leurs traitements à la suite d'une augmentation du nombre de blastes dans la moelle.

Effets indésirables

Étant donné la nature de la maladie, nous n'avons pas regardé les effets indésirables hématologiques qui auraient pu être confondus avec la maladie elle-même, car la distinction est difficile à faire lors de la survenue d'une cytopénie.

Au cours de la période à l'étude, 67 patients (87 %) ont présenté à un moment ou à un autre un ou des effets indésirables autres qu'hématologiques, que le médecin traitant a jugé pertinent d'inscrire au dossier du patient.

La plupart de ces effets indésirables étaient sans conséquence pour le déroulement des traitements. Cependant, 30 patients ont présenté des effets indésirables ayant causé soit des retards de traitement, soit des diminutions de dose, soit des arrêts de traitement ou des hospitalisations. Dix de ces 30 patients ont

présenté de la fièvre accompagnée ou non d'une infection. Un seul patient est décédé pendant la période à l'étude des suites d'une infection qui a été attribuée au traitement, quoique, étant donné la nature des pathologies traitées avec le 5-AZA, cette infection aurait également pu être secondaire à une neutropénie due à la maladie.

Les principaux effets indésirables observés étaient la fatigue et les effets indésirables digestifs (constipation, nausées, vomissements, diarrhée). Environ 20 à 25 % des patients ont également présenté des effets cutanés. De même, dans l'étude AZA-001, les toxicités non hématologiques le plus fréquemment associées à l'azacitidine ont été semblables à celles présentées par nos patients, soit des réactions au site d'injection, des nausées et des vomissements, de la fatigue et de la diarrhée.

Coûts des traitements

Les études cliniques portant sur le 5-AZA ont démontré une efficacité supérieure en termes d'amélioration du bilan sanguin, de la survie médiane et de la qualité de vie comparativement aux soins de support. Le coût du 5-AZA demeure élevé (environ 5000 \$ par cycle pour un patient de 1,73 m²), même si le traitement permet, selon les études cliniques, de diminuer les coûts associés aux traitements de support.

Lors de la période à l'étude, les 77 patients traités dans l'ensemble des CHU du Québec ont reçu un total de 537 454,5 mg de 5-AZA. Puisque le médicament est très instable à la suite de sa reconstitution (1 h à la température de la pièce et 8 h au frigo), les pertes encourues pouvaient s'élever à environ 25 % de la dose reconstituée. Le coût total en 5-AZA pour l'ensemble des quatre CHU pendant la période à l'étude s'élevait à 4,12 millions de dollars, pour une moyenne d'environ 53 500 \$ par patient. Avec le prix en vigueur au 31 mars 2015, soit 549,50 \$ par fiole de 100 mg, cela représente environ 100 fioles par patient. Depuis 2013, des mesures d'atténuation des coûts ont dû être prises par les différents départements de pharmacie des CHU, comme la préparation et la congélation de l'ensemble des doses du cycle et la coordination des patients afin qu'ils soient tous traités les mêmes semaines pour diminuer les pertes en médicament et donc limiter les dépenses. Des mesures pourraient également être prises avec l'industrie pour demander des formats plus petits (par exemple 50 mg par fiole) toujours afin de permettre de diminuer les dépenses et les pertes de médicament.

Limites

La nature rétrospective de la collecte de données effectuée dans la présente étude constitue la principale limite aux conclusions que l'on peut en tirer. Plusieurs informations demeurent difficiles à retrouver a posteriori ou sont absentes du dossier. Par exemple, dans certains cas, aucune indication concernant la réponse au traitement au 5-AZA (réponse complète, partielle, stabilisation de la maladie, etc.) n'a été retrouvée au dossier. Dans d'autres cas, il est possible que l'utilisation qui a été faite de la molécule soit totalement justifiée et conforme aux indications approuvées mais que la raison de poursuivre son utilisation n'ait pas été mentionnée clairement dans les dossiers. Quoiqu'il en soit, ces données manquantes nuisent à l'interprétation des résultats de l'étude, puisque les données qui n'apparaissent pas dans plusieurs dossiers amènent une part d'imprécision dans les résultats. Il serait donc important que les cliniciens documentent mieux les critères diagnostiques et le suivi de leurs patients afin que si une étude semblable devait se faire à nouveau dans le futur, nous ne rencontrions pas les mêmes difficultés face à l'information manquante.

Conclusion

Comme l'ont décrit Ozbalak et coll. [20], Papoutselis et al. [21] et Beguin et coll. [22], l'utilisation du 5-AZA dans un contexte de « vraie vie » montre une activité et une efficacité moins intéressantes que dans le cadre plus restrictif d'une étude clinique. Les taux de bénéfice clinique pour notre population s'approche beaucoup plus de 45 % que du 60 % mentionné dans les études cliniques. Par contre, l'azacitidine est souvent le seul traitement que l'on peut offrir à ces patients, à défaut d'avoir mieux. Dans cette situation, il sera important, d'autant plus en considérant le coût relativement élevé de la molécule, de bien cibler les patients aptes à répondre au traitement et de réévaluer périodiquement son utilisation afin de l'utiliser pour les patients qui en bénéficient.

Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le 5-AZA, le PGTM recommande :

- De mieux documenter le diagnostic et le suivi afin de s'assurer de l'utilisation conforme du 5-AZA pour les patients qui répondent aux critères inscrits à la Liste des établissements de la RAMQ (qui sont identiques à la recommandation du PGTM de 2011).
- D'effectuer une biopsie de la moelle pour vérifier la diminution du taux de blastes après 6 et 12 mois de traitement s'il y a persistance des cytopénies chez un patient traité pour un SMD.
- De cesser le traitement dès qu'on note une progression ou une aggravation des cytopénies ou encore une augmentation du nombre de blastes après six cycles de traitement.
- De mettre en place des mesures d'atténuation des coûts (regrouper les patients, congeler les fonds de fioles inutilisés (stables pendant 23 jours au congélateur à -20°C).

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du protocole PGTM

Auteur principal : M. Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseur expert : M^{me} Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Rédaction du document PGTM

Auteur principal : M. Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Collaboration à l'analyse des données et à la rédaction du document, base de données

M^{me} Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révision du document PGTM

Réviseur (membre du PGTM) :

M^{me} Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

Révision d'experts

M^{me} Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r John Storrington, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Michel Pavic, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs (membres du comité scientifique du PGTM) :

D^{re} Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

M^{me} Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Éline Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

M^{me} France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document : Utilisation de la 5-AZA (Vidaza^{MD}) – Analyse descriptive

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 11 juin 2015

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Collaboration à la collecte des données :

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 28 septembre 2015

Disponible sur le site web du PGTM : www.pgtm.qc.ca

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Doerksen, T., *ÉVALUATION SOMMAIRE- Azacitidine (VidazaMD) pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë* PGTM, 2011.
2. Sullivan, M., K. Hahn, and J. Kolesar, *Azacitidine: a novel agent for myelodysplastic syndromes*. *Am J Health Syst Pharm*, 2005. **62**(15): p. 1567-1573.
3. Kaminskas, E., et al., *FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension*. *Oncologist*, 2005. **10**(3): p. 176-182.
4. Siddiqui, M. and L. Scott, *Azacitidine: in myelodysplastic syndromes*. *Drugs*, 2005. **65**(13): p. 1781-1790.
5. Cazzola, M. and L. Malcovati, *Myelodysplastic Syndromes — Coping with Ineffective Hematopoiesis*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(6): p. 536-538.
6. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. *The Lancet Oncology*, 2009. **10**(3): p. 223-232.
7. Silverman, L.R., et al., *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B*. *J Clin Oncol*, 2002 May 15. **20**(10): p. 2429-40.
8. Celgene Inc, *VIDAZA - Monographie de produit. Date de révision 17 mai 2012*. 2012.
9. RAMQ, *Liste des médicaments - Établissements*. 16 mars 2015.
10. Bennett, J.M., et al., *The French-American-British (FAB) cooperative group-Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol* 1982(51): p. 189-199.
11. Ghariani, I., et al., *La classification des syndromes myélodysplasiques*. *Annales de Biologie Clinique*, 2013. **71**(2): p. 139-44.
12. Sanz, G., M. Sanz, and P. Greenberg, *Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes*. Vol. 83. 1998. 358-368.
13. Maes, B., et al., *Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes*. *Annals of Oncology*, 1999. **10**(7): p. 825-829.
14. Société canadienne du cancer. *Syndrome myélodysplasique*. Consulté en ligne le 25 mars 2015 au :<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/myelodysplastic-syndromes/?region=qc>.
15. Greenberg, P.L., et al., *Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes*. Vol. 120. 2012. 2454-2465.
16. Lyons, R.M., et al., *Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(11): p. 1850-1856.
17. Martin, M.G., et al., *A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*. *American Journal of Hematology*, 2009. **84**(9): p. 560-564.
18. García-Delgado, R., et al., *Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia*. *Leukemia Research*. **38**(7): p. 744-750.
19. Keating, G., *Azacitidine - A Review of its Use in the Management of Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukaemia*. *Drugs*, 2012. **72**(8): p. 1111-1136.
20. Ozbalak, M., et al., *Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience*. *Hematological Oncology*, 2012. **30**(2): p. 76-81.
21. Papoutselis, M., et al., *Has introduction of azacytidine in everyday clinical practice improved survival in late-stage Myelodysplastic syndrome? A single center experience*. *Leukemia Research*, 2014. **38**(2): p. 161-165.
22. Beguin, Y., et al., *Safety and efficacy of azacitidine in Belgian patients with high-risk myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukaemia, or chronic myelomonocytic leukaemia: results of a real-life, non-interventional post-marketing survey*. *Acta Clinica Belgica*, 2015. **70**(1): p. 34-43.

GLOSSAIRE

CHU :	Centre hospitalier universitaire
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
IPSS:	<i>International Prognostic Scoring System</i>
LMA :	Leucémie myéloïde aigüe
LMMC :	Leucémie myélomonocytaire chronique
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PGTM :	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
SMD :	Syndromes myélodysplasiques
SMP :	Syndromes myéloprolifératifs