

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

- Résumé -

Le syndrome myélodysplasique est un désordre de la moelle osseuse se traduisant par une déficience progressive de l'hématopoïèse, des cytopénies, des anomalies qualitatives des cellules sanguines et une propension à la transformation en leucémie myéloïde aiguë. Dans le syndrome myélodysplasique de haut grade, dont le risque évolutif en LMA est majeur, le traitement doit s'efforcer de modifier le cours de la maladie, de réduire la blastose médullaire et de prolonger la survie.

En dehors des traitements classiques (allogreffe, chimiothérapie conventionnelle, ...) des molécules telles l'azacitidine et la décitabine ont été étudiées. L'azacitidine a démontré une efficacité supérieure en terme d'amélioration du bilan sanguin, de survie médiane et de qualité de vie, comparativement aux soins de support. Le coût de traitement par azacitidine demeure élevé (plus de 7 500 \$ par cycle) même s'il permet de diminuer les coûts associés aux traitements de support. Ce document évalue la place de l'azacitidine dans le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë. La décitabine n'est pas disponible au Canada et ne sera pas évaluée dans ce document.

Recommandation du Comité scientifique du PGTM

Considérant que :

- la survie globale est prolongée de 9,5 mois (24,5 mois contre 15 mois) chez les patients recevant l'azacitidine comparativement au groupe recevant le traitement standard;
- le délai médian avant la transformation en LMA est prolongé de 6 mois avec l'azacitidine (17,8 mois contre 11,5 mois);
- la survie globale est prolongée dans chacun des sous-groupes, incluant celui des patients atteints d'un SMD présentant un caryotype complexe;
- parmi les personnes qui sont dépendantes des transfusions au départ, 45 % de celles traitées avec l'azacitidine n'y ont plus recours, contre 11 % de celles recevant le traitement standard;
- l'azacitidine figure à la Liste de médicaments des établissements de santé du Québec

Bien qu'il demeure préoccupé par l'aspect pharmacoeconomique de cette option de traitement, le PGTM recommande l'utilisation de l'azacitidine, en vertu de son efficacité et de son innocuité, 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 de 20 % à 30 % et une dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé chez des personnes :

- non-éligibles à une transplantation à court terme de cellules souches hématopoïétiques et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 2.

SECTION 1. 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 aiguë (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 par 100 000 habitants par année et atteint 50 cas par 100 000 habitants par année chez les personnes de plus de 70 ans. Les patients souffrant de la forme la plus sévère

de syndrome myélodysplasique ont une espérance de vie moyenne d'environ 6 à 12 mois.

Les patients atteints de SMD peuvent développer de l'anémie, des infections en raison des cytopénies, sont plus à risque de saignements et peuvent progresser vers une 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 avancée de la plupart des patients atteints de SMD et de la présence de co-morbidités¹⁻³.

Les SMD sont classés selon les caractéristiques morphologiques des cellules dans le sang et dans la moelle. La classification franco-américano-britannique (FAB) des SMD est la plus ancienne et divise les SMD

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

en 5 catégories : l'anémie réfractaire (AR), l'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique, l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Cette classification a été progressivement remplacée par celle de l'OMS, qui exclut les AREB-T avec plus de 20 % de blastes médullaires (reclassées en LMA) ainsi que les LMMC qui rejoignent la catégorie des SMD. Par contre, ont été individualisées, dans ces classifications de l'OMS, les cytopénies réfractaires avec une dysplasie des lignées multiples et le syndrome 5q- caractérisé par une délétion isolée du bras long du chromosome 5. En 1997, le système international de score d'évaluation du pronostic du SMD (IPSS) a permis de mieux évaluer la survie et le risque évolutif de chaque patient à partir du pourcentage de blastes médullaires, du nombre de cytopénies et de caryotypes médullaires (Annexe 2). Ce score permet de différencier les SMD de faible risque évolutif avec un score faible (égal à 0) ou intermédiaire-1 (score entre 0,5 et 1) de ceux de risque évolutif élevé avec un score intermédiaire-2 (score de 1,5 ou 2) ou un score élevé (score supérieur à 2,5).³

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications – Agences réglementaires

Santé Canada

Depuis octobre 2009, l'azacitidine est indiquée dans le traitement des patients non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques présentant :

- Un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque Intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic du SMD) ou
- Une leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec 20-30 % de blastes et une dysplasie des lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).⁴

FDA (États Unis)

L'azacitidine est approuvée aux États-Unis pour le traitement des patients présentant les sous-types suivants de SMD (basés sur le système de classification *French-American-British (FAB)*): anémie réfractaire (AR), AR sidéroblastique idiopathique (si accompagnée

d'une neutropénie ou d'une thrombocytopenie ou si nécessite des transfusions), AR avec excès de blastes (AREB), AR avec excès de blastes en transformation (AREB-T), et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).⁶

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicament Québec (RAMQ)

L'azacitidine est inscrite à la Liste de médicaments des établissements de santé depuis le 24 novembre 2010. Elle est recommandée pour le traitement du SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le système international de score d'évaluation du pronostic du SMD (IPSS) ou d'une LMA caractérisée par 20 % à 30 % de blastes et une dysplasie des lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé 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 2.⁵

Cancer Care Ontario

L'azacitidine a été ajoutée au formulaire depuis Décembre 2009.⁷

BC Cancer Agency (BCCA)

L'azacitidine est remboursée par le BCCA (par le biais du *Compassionate Access Program*) depuis le 1^{er} juillet 2010 dans le traitement des patients non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques présentant :

- Un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque Intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic du SMD).⁸

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

La majorité des patients atteints d'un SMD reçoivent des traitements de support standard tels que l'observation, des traitements antibiotiques, des transfusions et des concentrés plaquettaires, les facteurs de croissance et les injections d'érythropoïétine.^{1,9} La plupart des patients meurent éventuellement de complications hémorragiques, d'infections, ou de la transformation de la maladie en LMA.² Bien qu'une chimiothérapie de faible intensité et des modificateurs de la réponse biologique aient été utilisés pour traiter le SMD, les études avec ces agents ont démontré une efficacité limitée et variable et leur utilisation de routine n'est pas recommandée.^{1,9} Cependant, chez les patients atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une délétion du chromosome 5q¹⁰, le lénalidomide (Revlimid^{MD}) peut être obtenu au Canada pour les patients par le biais du programme RevAid.

Par ailleurs, un petit nombre de patients, jeunes et en santé, pour lesquels un donneur pourrait être disponible, peuvent être éligibles à une chimiothérapie intensive suivie d'une transplantation de cellules souches, résultant en une survie sans événement à long terme de 32 % à 54 %.⁹ Toutefois, plus de 75 % des patients atteints de SMD sont âgés de plus de 60 ans, rendant peu probable cette option.¹ Ainsi, les agents d'hypométhylation tels que l'azacitidine et la décitabine (non approuvée par Santé Canada) offrent une nouvelle option de traitement pour les patients atteints d'un SMD.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action

L'azacitidine est un analogue pyrimidine⁶. Elle possède deux principaux mécanismes d'action antinéoplasique: 1) cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales dans la moelle osseuse et 2) hypométhylation de l'ADN, permettant de rétablir le fonctionnement normal des gènes indispensables à la différenciation et à la prolifération des cellules de la moelle osseuse. L'hyperméthylation de l'ADN a en effet été documentée au niveau de plusieurs sites de l'ADN dans le SMD, la LMA, et dans d'autres cancers, et est associée à une anomalie des gènes silencieux (ex : gènes de suppression tumorale et gènes de régulation de la croissance)³⁻⁶.

Pharmacocinétique

Absorption: L'azacitidine est absorbée rapidement après une injection SC et possède un pic d'action estimé à 30 minutes. La biodisponibilité de l'azacitidine après une injection SC est de 89 %.^{3,6,11}

Distribution: L'azacitidine est largement distribuée dans les tissus; son volume de distribution suivant une injection IV est d'environ 76 L.⁶

Métabolisme: Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'un métabolisme hépatique joue un rôle dans l'élimination de l'azacitidine.^{1,11}

Élimination: L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination de l'azacitidine et de ses métabolites. La demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures après une injection IV ou SC.⁶

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses n'a été menée entre l'azacitidine et d'autres agents.⁶ Cependant, l'azacitidine 1,0-100 µmol/L n'induit pas les cytochromes 1A2, 2C19, ou 3A4/5 dans les études *in vitro*.³

Posologie et Administration⁶

Posologie

La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement est de 75 mg/m²/jour SC ou IV pendant 7 jours. Le cycle doit être répété aux 4 semaines. La dose peut être augmentée à 100 mg/m²/jour si aucune réponse n'est obtenue après les 2 premiers cycles et si aucune toxicité n'est présente, outre les nausées et les vomissements. Les patients doivent être traités pendant un minimum de 4 à 6 cycles. Aucune étude clinique n'a clairement établi combien de temps un patient atteint d'un SMD devait être traité avec l'azacitidine.

Ajustement posologique

La dose doit être ajustée selon les paramètres hématologiques du patient (voir tableau ci-bas). En cas de diminution inexplicée des taux de bicarbonates sanguins (<20 mEq/L), la dose devrait être diminuée de 50 %. En cas d'élévation inexplicée de l'urée ou de la créatinine sérique, le cycle suivant devrait être retardé jusqu'à l'obtention de valeurs normales et la dose devrait être réduite de 50 %.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

Tableau 1 : ajustements posologiques recommandés pour l'azacitidine

Nadir x 10 ⁹ /L	% de la dose à administrer
<u>Neutrophiles absolus</u>	
<0,5	50
0,5-1,5	67
>1,5	100
<u>Plaquettes</u>	
<25,0	50
25,0-50,0	67
>50,0	100

% de diminution des plaquettes ou des globules blancs totaux	% de la dose à administrer au prochain cycle		
	30-60 % cellularité	15-30 % cellularité	<15 % cellularité
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

Préparation pour Injection SC

Les fioles unidoses d'azacitidine 100 mg doivent être reconstituées avec 4 mL d'eau stérile pour injection (concentration finale=25 mg/mL). Injecter l'eau lentement dans la fiole et agiter vigoureusement afin d'obtenir une suspension uniformément brouillée. Il est recommandé de rouler le flacon entre les paumes des mains immédiatement avant de retirer la suspension à l'aide d'une seringue. Les doses supérieures à 4 mL doivent être divisées en deux seringues et injectées dans deux sites séparés. Une rotation des sites d'injection est recommandée.

Préparation pour administration IV

Les fioles de 100 mg doivent être reconstituées avec 10 mL d'eau stérile pour injection (concentration finale=10 mg/mL) et agitées vigoureusement jusqu'à dissolution. La solution doit être claire. Retirer la quantité requise de la solution d'azacitidine et injecter dans un sac de 50mL à 100mL de NS 0,9 % ou un Lactate Ringer. L'azacitidine est *incompatible avec les solutions de Dextrose 5 %*. L'administration, sur une période de 10 à 40 minutes, doit être complétée à l'intérieur d'une heure suivant la reconstitution du produit.

Stabilité

La suspension (25 mg/mL) peut être conservée pendant une heure à 25°C, ou pendant plus de 8 heures entre 2°C et 8°C. La solution (10 mg/mL) peut être conservée à

25°C, mais doit être administrée à l'intérieur d'une heure de sa reconstitution.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

Études cliniques

Deux études internationales randomisées de phase III, retenues pour fin d'analyse dans le présent document, ont été conduites avec l'azacitidine dans le traitement du SMD de risque intermédiaire ou élevé (voir annexes 1 et 2).^{11,12}

Étude CALGB 9221

Dans l'étude CALGB 9221, l'azacitidine (75mg/m²/jour IV pendant 7 jours consécutifs administrée tous les 28 jours) a été comparée aux traitements symptomatiques (transfusions globulaires et concentrés plaquettaires, antibiotiques...) chez 191 patients atteints de SMD (dont 46 % de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS) et dont le statut de performance ECOG était inférieur ou égal à 2 (Annexe 1). L'âge médian des patients était de 68 ans. La réponse a été évaluée à 4 mois, moment où les patients dont la maladie s'aggravait sous traitement symptomatique, pouvaient passer à un traitement par azacitidine. 60 % des patients sous azacitidine versus 5 % des patients du groupe contrôle ont démontré une amélioration. Le délai médian de survie ou transformation en LMA était de 21 mois avec azacitidine versus 12 mois pour le groupe contrôle (p=0,007). Dans cette étude, aucun avantage sur la survie globale n'a pu être démontré en raison du devis de type *cross-over*. Une analyse non prévue à 6 mois (excluant les patients décédés à cette date) a montré que la survie globale chez les patients du groupe azacitidine était significativement supérieure à celle du groupe recevant les soins de support et qui n'avaient jamais accédé au traitement par azacitidine (18 mois versus 11 mois, p<0,03).¹¹ Selon des calculs réalisés en utilisant les données de l'étude, le risque relatif d'une non-amélioration hématologique était de 0,416 avec l'azacitidine. Ainsi, l'azacitidine résulte en une diminution du risque relatif (de non-amélioration) de 58,4 %, et en une réduction du risque absolu de 55,2 %. Le nombre de patients à traiter afin d'obtenir une amélioration hématologique chez 1 patient était de 1,81 et le rapport de cote calculé était de 3,74.

Par ailleurs, les effets indésirables de l'azacitidine étaient difficiles à déterminer en raison de la

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

pathophysiologie du SMD dont les symptômes empiètent sur les principales toxicités du médicament.² Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés au cours de l'étude ont été d'ordre hématologique. La leucopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 59 %, la granulocytopénie chez 81 %, et la thrombocytopénie chez 70 % des patients recevant l'azacitidine.¹¹ Afin de pallier à la difficulté de déterminer l'origine (médicamenteuse vs maladie) des cytopénies, la toxicité hématologique a été redéfinie afin d'introduire la notion de changements relatifs dans la numération globulaire dans le sang périphérique comparativement aux données de départ. Ainsi, une diminution 50 % à 74 % a été définie comme un grade 3 alors que le grade 4 correspondait à une diminution de 75 % ou plus. En tenant compte de ces critères "ajustés", la leucopénie est survenue chez 43 %, la granulocytopénie chez 58 %, et la thrombocytopénie chez 52 % des patients recevant l'azacitidine. Les toxicités hématologiques étaient transitoires. Les infections liées au traitement sont survenues chez 20 % des patients, et les nausées ou vomissements (grade 3-4) chez 4 % des patients. Un décès relié au traitement est survenu (1 %). Bien qu'il soit clair qu'un traitement avec l'azacitidine résulte en une amélioration des paramètres hématologiques chez un nombre significatif de patients atteints de SMD, on notait certaines sources potentielles de biais dans cette étude: aucune description du type de randomisation; absence de respect du double insu de la part des patients, soignants ou investigateurs et très peu de données en regard des toxicités relatives au traitement.

Étude AZA-001

L'étude internationale AZA-001 a comparé, chez 358 adultes atteints d'un SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé correspondant à un diagnostic d'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), AR avec excès de blastes en transformation ou leucémie myéloïde aiguë (AREB-T ou LMA) et leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). L'objectif était de comparer, chez cette population avec un bon statut de performance (ECOG < ou = 2), un traitement par azacitidine 75 mg/m² sous-cutané pendant 7 jours aux 28 jours, avec un traitement conventionnel choisi par l'investigateur pour chaque patient avant la randomisation : traitement symptomatique seul, cytarabine à faibles doses (20 mg/m²/jour pendant 14 jours aux 28 jours), chimiothérapie intensive: (cytarabine 100 à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours avec une anthracycline pendant 3 jours) (Annexe 2). Les

groupes étaient comparables sur le plan des paramètres de départ. La survie globale a été améliorée significativement chez les patients recevant l'azacitidine comparativement aux soins conventionnels (24,5 versus 15,0 mois, HR 0,58, p=0,0001). A 2 ans, 50,8 % des patients du groupe azacitidine étaient en vie versus 26,2% des patients ayant reçu le traitement conventionnel choisi (p<0,0001). Dans une analyse de sous-groupe, la différence de survie a atteint un seuil significatif entre le groupe azacitidine et le groupe ayant reçu les soins de support (9,6 mois, p=0,0045) de même qu'entre les patients ayant reçu l'azacitidine et ceux ayant reçu la cytarabine à faibles doses (9,2 mois, p=0,0006). La différence entre l'azacitidine et la chimiothérapie intensive n'a pas été significative en raison du petit nombre de patients (9,3 mois, p=0,51).¹² Selon des calculs réalisés en utilisant les données de l'étude, le risque relatif d'un décès à 21,1 mois avec l'azacitidine est de 0,726. La réduction du risque relatif est de 27,4 %, et la réduction absolue du risque relatif est de 17,3 %. Le nombre de patients à traiter afin d'obtenir une survie additionnelle à 21,1 mois était de 5,78 (*number needed to treat*). Le nombre de patients qui, s'ils avaient reçu l'azacitidine, auraient présenté une neutropénie de grade 3-4 additionnelle était de 5,43 (*number needed to harm*). De façon similaire, Fenaux et coll. ont rapporté des cytopénies de grade 3-4 dans tous les groupes. Les toxicités non-hématologiques les plus fréquemment associées à l'azacitidine ont été les réactions au site d'injection, les nausées et les vomissements, la fatigue et la diarrhée.¹² Selon cette analyse, les bénéfices potentiels de l'azacitidine sont supérieurs chez les patients atteints d'un SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé et l'emportent sur les inconvénients. La principale faille de l'étude et en l'occurrence une source potentielle de biais est le fait que les patients, les soignants et les médecins avaient accès aux données relatives aux traitements pendant l'étude (absence du double-insu).

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables⁶

Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les études cliniques lorsque l'azacitidine était administrée par voie SC ont été les nausées (70,5 % - généralement de grade 1-2), l'anémie (69,5 %), la thrombocytopénie (65,5 %), les vomissements (5,4 %), la fièvre (51,8 %), la leucopénie (48,2 %), la diarrhée (36,4 %), l'érythème au site d'injection (35,0 %), la constipation (33,6 %), la neutropénie (32,3 %) et des ecchymoses (30,5 %). Les effets indésirables reliés à l'administration IV de l'azacitidine ont été similaires à ceux observés avec les injections SC, mais incluaient aussi les pétéchies, les tremblements, la faiblesse et l'hypokaliémie. Les raisons les plus fréquentes ayant entraîné un arrêt de traitement ont été la leucopénie, la thrombocytopénie et la neutropénie.

Contre-indications⁶

- Maladie tumorale hépatique avancée.
- Hypersensibilité connue à l'azacitidine ou au mannitol.

Mise en garde et précautions

Le traitement est associé à l'anémie, à la neutropénie et à la thrombocytopénie. Une formule sanguine complète doit être faite afin de surveiller la réponse ainsi que la toxicité.

- L'azacitidine est potentiellement hépatotoxique et devrait être utilisée avec précautions chez les patients atteints d'une maladie hépatique.
- Des anomalies rénales (créatinine sérique élevée à insuffisance rénale) ont rarement été rapportées chez les patients traités avec l'azacitidine IV en association avec d'autres agents de chimiothérapie dans d'autres conditions que le SMD. Une acidose tubulaire rénale a été rapportée chez 5 patients recevant l'azacitidine et l'étoposide pour le traitement d'une LMC. Il est recommandé de diminuer ou de retarder la dose en cas de réduction inexpliquée des bicarbonates sériques.
- Grossesse (catégorie de risque D) : l'azacitidine cause des malformations congénitales chez les animaux.
- Les hommes ne devraient pas concevoir d'enfants.

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Conseil du Médicament

Le Conseil du Médicament (CdM) du Québec a recommandé en novembre 2010 l'utilisation de l'azacitidine pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS ou d'une leucémie myéloblastique aiguë.⁵ Lors de cette décision, le CdM avait mentionné «le Conseil est d'avis que l'azacitidine ne représente toujours pas une option de traitement coût-efficace pour cette indication.» La décision comportait également des « considérations particulières » dont un gain de survie pour des conditions avec peu d'option de traitement et la réduction de l'utilisation de chimiothérapie à fortes doses, des paramètres dont les coûts sont probablement pris en compte dans l'analyse pharmacoéconomique évaluée par le CdM. Le CdM mentionne également l'importance accordée à l'indépendance transfusionnelle dans cette section.

Joint Oncology Drug Review (JODR)

L'azacitidine a été évaluée dans le cadre du JODR, un processus de révision des médicaments oncologiques pour l'inscription aux listes de médicaments provinciales, auquel participent la majorité des provinces canadiennes (le Québec n'y participe pas).¹³ Le document d'évaluation du JODR n'a pas été accessible aux auteurs du présent document.

NICE

L'évaluation de NICE¹⁴ est basée sur l'étude de Fenaux et collaborateurs¹² présentée à la section 5 de ce document. Une analyse coût-utilité, comparant le traitement à l'azacitidine au traitement de support (best supportive care) réalisée à partir des données de l'étude et d'autres sources de données, montre que le ratio coût-utilité le plus probable serait de l'ordre de £63 000 (équivalent à 99 646\$ canadiens selon un taux de change au 2010/12/20 de 1 livre britannique = 1,58168 dollar canadien) par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). La conclusion de NICE est la suivante: «*Therefore the Committee concluded that azacitidine would not be a cost-effective use of NHS resources as a treatment for patients with myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia or acute myeloid leukaemia.*» Cette décision de NICE a été portée en appel.¹⁵ En date du 7 janvier

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

2011, le processus de révision de cet appel était toujours en cours.

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'acquisition

Les coûts d'acquisition des principaux médicaments utilisés pour le traitement des syndromes myélodysplasiques sont présentés au tableau 2.

Tableau 2.

Médicament	Teneur	Coût / fiole	Coût / cycle
Azacitidine	100 mg/f	549,50\$	7693,00\$ ^a
Décitabine ^b	50 mg/f	1411,52\$	12 703,68\$ ^c
Cytarabine	100 mg/f	9,23\$	46,15\$ ^d

^a azacitidine: 7 jours de traitement (1 cycle) d'un patient de surface corporelle (SC) = $1,7 \text{ m}^2 = 1,7 \times 75 \text{ mg/m}^2 = 127,5 \text{ mg} = 2 \text{ fioles} \times 549,50\$ = 1 099\$ \times 7 \text{ jours} = 7 693\$/\text{cycle}$

^b* : non commercialisée au Canada

^c décitabine: traitement tid x 3 jours (1 cycle) d'un patient de SC = $1,7 \text{ m}^2 = 1,7 \times 15 \text{ mg/m}^2 = 25,5 \text{ mg}$ par dose (stabilité limitée donc 1 fiole par dose) = 9 fioles x 1 411,52\$ = 12 703,68\$

^d cytarabine: 14 jours de traitement (1 cycle) d'un patient de SC = $1,7 \text{ m}^2 = 1,7 \times 20 \text{ mg/m}^2/\text{j} \times 14 \text{ jours} = 476 \text{ mg} = 5 \text{ fioles} \times 9,23\$ = 46,15\$$

En raison de la courte durée de stabilité de l'azacitidine une fois reconstituée, les coûts sont calculés en fonction de deux fioles pour chaque dose d'un patient d'une surface corporelle (SC) moyenne de $1,7 \text{ m}^2$. La possibilité de traiter de multiples patients une même journée est envisageable mais apparaît questionnable étant donné le faible nombre de patients vus annuellement dans chaque établissement.

Impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'utilisation de l'azacitidine sera très important pour les départements de pharmacie des CHU. Les prévisions de la dépense annuelle comportent une importante variabilité en raison du manque de données précises sur le nombre annuel de patients et sur le nombre de cycles de traitements par patient puisque ces patients ne sont actuellement pas traités nécessairement avec de la chimiothérapie, mais avec un support transfusionnel.

Le calcul de l'impact budgétaire devrait tenir compte de l'ensemble des coûts médicaux directs pour les patients recevant de l'azacitidine, desquels on déduirait les coûts liés aux alternatives de traitement qui sont les thérapies de support telles que les transfusions sanguines, facteurs de croissance érythropoïétiques et médicaments de chélation du fer. Les études évaluant l'azacitidine ont montré que le recours à ce médicament réduisait l'utilisation de thérapies de support sans toutefois en éliminer l'utilisation. Par exemple, l'étude de Fenaux a montré une réduction dans l'utilisation des transfusions pour les patients recevant l'azacitidine par rapport aux patients sous thérapie de support.¹² L'évaluation des coûts médicaux directs liés à l'utilisation de l'azacitidine ou de la thérapie de support est un exercice complexe non réalisé dans le cadre de la présente évaluation.

Données pharmacoéconomiques

Le Conseil du médicament (CdM) au Québec a fait une recommandation positive quant à la disponibilité de l'azacitidine en précisant des critères d'utilisation.⁵ Le fabricant de l'azacitidine a rendu disponible au PGTM une évaluation pharmacoéconomique de son utilisation dans un contexte canadien.¹⁶ Comme cette évaluation n'a pas été publiée, elle n'a pas été retenue pour le présent document. La recherche de littérature n'a pas permis d'identifier d'évaluation pharmacoéconomique publiée de l'utilisation de l'azacitidine dans un contexte canadien.

Dans un document, soumis par le fabricant de l'azacitidine à NICE¹⁷, on trouve au tableau 1.2 une comparaison des coûts de traitement basée sur les patients de l'étude de Fenaux.¹² Les coûts totaux de traitement à vie pour les patients recevant l'azacitidine sont de 91 753£ dont 42 262£ (46 %) pour le médicament alors que les coûts du groupe de thérapie de support sont de 27 998£.¹⁷

Une analyse des coûts des médicaments utilisés pour le traitement du syndrome myélodysplasique selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a été réalisée aux États-Unis pour les patients avec score IPSS faible ou intermédiaire 1.¹⁶ Pour les patients recevant la thérapie de support uniquement, les coûts annuels pour les transfusions sanguines et les médicaments de chélation du fer sont de 41 412\$ US auxquels on doit ajouter les coûts de

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

médicaments pour corriger l'anémie (63 577\$ US) pour un total annuel de 104 989\$ US.

Les données provenant de la Grande-Bretagne et des États-Unis citées ci-dessus sont à titre indicatif seulement. Des différences importantes dans l'organisation et dans les coûts des soins de santé entre ces pays et le Québec font de l'application de ces analyses au système de santé québécois un exercice périlleux.

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

L'azacitidine a démontré une efficacité supérieure en terme d'amélioration hématologique, de survie médiane et de qualité de vie, comparativement aux soins de support ou aux soins conventionnels (soit meilleurs soins de support, faible dose de cytarabine, ou chimiothérapie intensive).^{11,12} Plusieurs autres études non-randomisées, non contrôlées et de plus petite envergure ont démontré ce même avantage.¹⁸⁻²¹ Bien qu'aucune étude comparative entre l'azacitidine et la décitabine ne soit disponible, une méta-analyse et une revue systématique ont précisé le rôle de ces deux agents chez les patients atteints d'un SMD en regard des avantages de survie.²² L'étude a démontré un avantage pour l'azacitidine par rapport aux soins de support ou à la chimiothérapie (HR=0,56, CI 0,44-0,73), avantage non démontré avec la décitabine (HR=0,88, CI 0,66-1,17). De même, il y aurait un avantage pour l'azacitidine par rapport au délai avant une transformation en LMA ou avant le décès, mais pas pour la décitabine. Il est à noter que l'utilisation de l'azacitidine comme traitement d'induction avant une transplantation de cellules souches n'a pas été étudiée dans le cadre d'études cliniques randomisées à ce jour. On ne connaît pas les conséquences post-transplantation d'une telle pratique.

Bien que l'azacitidine résulte en une amélioration hématologique chez 44 % à 60 % des patients atteints d'un SMD, une faible proportion de ces derniers atteindront une réponse complète soit 7 % à 15 %.¹¹ Le traitement est associé à une toxicité hématologique et à des infections.¹¹ Ainsi, certains experts ont suggéré que l'azacitidine soit réservé aux patients atteints d'un SMD de stade avancé qui sont susceptibles d'améliorer leur qualité de vie plutôt que chez les patients qui ne sont pas encore dépendants des transfusions.²³

Le coût d'azacitidine est élevé (\$ 7693 par cycle, excluant les anti-émétiques et les autres coûts de traitement) même s'il permet de diminuer les coûts associés aux transfusions sanguines, aux chélateurs du fer et au traitement par l'érythropoïétine ou le filgrastim. Jusqu'au 31 mars 2010, l'azacitidine était fourni gratuitement par la compagnie Celgene par le biais du programme d'accès à Vidaza selon certains critères. Les centres hospitaliers doivent maintenant défrayer le coût du traitement.

L'azacitidine est un antinéoplasique cytotoxique dont la manipulation et la disposition exigent une conformité aux lignes directrices établies pour les produits dangereux. Du fait de son instabilité, la récupération des portions non utilisées du médicament devient difficile, résultant en une perte importante de produit.⁶ Les études de phase III ont étudié l'azacitidine SC ou IV administrée quotidiennement pendant 7 jours (cycles répétés aux 28 jours).^{6,11,12} Lyons et coll. ont comparé un régime d'azacitidine 50mg ou 75mg SC die x 5 jours, incluant une pause durant le weekend, plus 2 autres jours (total de 7 jours) à répéter aux 28 jours versus un régime d'azacitidine 75 mg SC die x 5 jours, à répéter aux 28 jours.¹⁸ Le protocole administré sur une période de 5 jours a été aussi efficace et mieux toléré que celui administré sur un total de 7 jours (5 + 2 jours).¹⁸ Cependant, ce régime n'a pas été étudié dans le cadre d'une étude de phase III contrôlée et randomisée, n'a pas fait l'objet d'une évaluation pour ses avantages au niveau de la survie et n'a pas été comparé au régime de 7 jours consécutifs. Ainsi, le fabricant recommande une administration sur 7 jours, ce qui risque d'être un inconvénient lors des weekends pour les patients externes.

Une autre question devant être clarifiée est la durée optimale du traitement de maintien. Aucune étude clinique n'a clairement établi combien de temps un patient atteint d'un SMD devait être traité avec l'azacitidine.²⁴ Au cours des études cliniques du CALGB, les patients qui ont présenté une amélioration hématologique ou une réponse partielle ont poursuivi leur traitement avec l'azacitidine jusqu'à la progression ou une rechute. Les patients qui ont atteint une réponse complète ont reçu 3 cycles supplémentaires d'azacitidine, puis le traitement a été cessé.¹¹ Tous les patients ayant présenté une RC ont rechuté, à l'exception d'un seul.²⁴ Dans l'étude de Fenaux et coll., les patients ayant présenté une maladie stable, une amélioration hématologique, une RP ou une RC ont

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

poursuivi le traitement jusqu'à la progression ou une rechute.¹²

Recommandation du Comité scientifique du PGTM

Considérant que :

- la survie globale est prolongée de 9,5 mois (24,5 mois contre 15 mois) chez les patients recevant l'azacitidine comparativement au groupe recevant le traitement standard;
- le délai médian avant la transformation en LMA est prolongé de 6 mois avec l'azacitidine (17,8 mois contre 11,5 mois);
- la survie globale est prolongée dans chacun des sous-groupes, incluant celui des patients atteints d'un SMD présentant un caryotype complexe;
- parmi les personnes qui sont dépendantes des transfusions au départ, 45 % de celles traitées avec l'azacitidine n'y ont plus recours, contre 11 % de celles recevant le traitement standard;
- l'azacitidine figure à la Liste de médicaments des établissements de santé du Québec

Bien qu'il demeure préoccupé par l'aspect pharmacoeconomique de cette option de traitement, le PGTM recommande l'utilisation de l'azacitidine, en vertu de son efficacité et de son innocuité, 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 de 20 % à 30 % et une dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé chez des personnes :

- non-éligibles à une transplantation à court terme de cellules souches hématopoïétiques et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 2.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

- Cette évaluation sommaire a été adaptée du document original « *Drug evaluation : Azacitidine* » publié par le CUSM et dont la stratégie de recherche avait été élaborée par l'auteur.

AUTEURS

Auteur de la version originale : Tonia Doerksen, Consultante pour le Centre universitaire de Santé McGill (CUSM)

Auteurs principaux de l'adaptation du document :

Nathalie Marcotte, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Benoit Cossette, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), auteur des sections « Données économiques » et « Prise de position d'organismes subventionnaires et d'associations/regroupements d'experts ».

Révision du document PGTM (Comité scientifique)

D^r Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Céline Dupont, 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)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

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

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révision expert

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

Nathalie Letarte, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 25 janvier 2011

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en avril 2011.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

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

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la 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 individus ou le diagnostic des maladies.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

Bibliographie

1. Sullivan M, Hahn K, Kolesar JM. Azacitidine: a novel agent for myelodysplastic syndromes. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(15):1567-1573.
2. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist.* 2005;10(3):176-182.
3. Siddiqui MA, Scott LJ. Azacitidine: in myelodysplastic syndromes. *Drugs.* 2005;65(13):1781-1789; discussion 1790-1781.
4. Celgene. Vidaza Product Monograph. Celgene: Oakville, ON. 2009. Available at: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>
5. Liste de médicaments Vidaza – ajout à la Liste Établissements – Médicament d'exception. Site du Conseil du Médicament Québec consulté en ligne le 24 novembre 2010
6. Azacytidine, Product Monograph. In: Pharmacists ASoH-S, ed. *American Hospital Formulary Service: Drug Information. STAT!Ref Online Electronic Medical Library.*: American Hospital Formulary Service: Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 2009.
7. Cancer Care Ontario. Azacitidine. Eligibility forms for drugs funded by the new funding program (disponible à www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/ndfp/eligforms. Consulté le 4 janvier 2011)
8. BC Cancer Agency. Azacitidine. Benefit drug list (disponible à www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/stupdate. Consulté le 4 janvier 2011)
9. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, Parker J. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2003;120(2):187-200.
10. Celgene. Revlimid Prescribing Information. Celgene Corporation; 2009.
11. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429-2440.
12. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR. 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. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-232.
13. Joint Oncology Drug Review. Drugs reviewed by the interim Joint Oncology Drug Review (JODR) process (disponible à www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/drug_submissions/pdf/drug_products_reviewed2.pdf; consulté 2011-01-07).
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Février 2010. (disponible à www.nice.org.uk/nicemedia/live/12036/47778/47778.pdf; consulté le 20110107).
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appeal Hearing, Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. 26 juillet 2010 (disponible à www.nice.org.uk/nicemedia/live/12036/49879/49879.pdf; consulté le 20110107).
16. Greenberg PL, Cosler LE, Ferro SA, Lyman GH. The costs of drugs used to treat myelodysplastic syndromes following National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2008;6(9):942-53.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Azacitidine (Vidaza^{MD})

pour le traitement du syndrome myélodysplasique et de la leucémie myéloïde aiguë

17. Celgene. Vidaza (azacitidine) in myelodysplastic syndromes: National Institute for Health and Clinical Excellence re-appraisal 8 September 2010 (disponible à www.nice.org.uk/nicemedia/live/12036/51439/51439.pdf; consulté le 20110107).
18. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, McIntyre HJ, Fernando IJ, Backstrom JT, Beach CL. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1850-1856.
19. Martin MG, Walgren RA, Procknow E, Uy GL, Stockerl-Goldstein K, Cashen AF, Westervelt P, Abboud CN, Kreisel F, Augustin K, Dipersio JF, Vij R. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2009;84(9):560-564.
20. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JC. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2441-2452.
21. Soriano AO, Yang H, Faderl S, Estrov Z, Giles F, Ravandi F, Cortes J, Wierda WG, Ouzounian S, Quezada A, Pierce S, Estey EH, Issa JP, Kantarjian HM, Garcia-Manero G. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2007;110(7):2302-2308.
22. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009.
23. Sekeres M. Guest Commentaries: Azacitidine in myelodysplastic syndromes. *Drugs.* 2005;65(13):1790-1791.
24. Silverman LR. Clinical roundtable monograph. Overall survival and maintenance of MDS patients. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7(7):S3-5.

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
CALGB 9221 J Clin Oncol 2002	191	Étude multicentrique, ouverte, randomisée, contrôlée. <u>Objectif primaire</u> : Taux de réponses (RC, RP) après 4 cycles <u>Objectifs secondaires</u> : Temps avant échec au traitement, temps avant transformation en LMA ou décès. Effets sur taux de transfusions et plaquettes, qualité de vie (QOL), survie globale et toxicité.	Patients de plus de 15 ans, ECOG ≤ 2, présentant l'un des 5 sous-types de SMD (selon le système de classification <i>French-American-British (FAB)</i>) et patients avec anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes en couronne rencontrant les critères additionnels suivants: 1) anémie symptomatique nécessitant des transfusions au cours des 3 mois précédant l'entrée à l'étude, 2) thrombocytopénie (plaquettes $\leq 50 \times 10^9/L$) ou hémorragie significative nécessitant des transfusions, et 3) neutropénie ($NA < 1 \times 10^9/L$) et infections nécessitant	Durée : 4 cycles <u>Groupe 5-Aza</u> : 5-Aza 75 mg/m ² /jr SC x 7jrs/cycle débutant aux jours 1, 29, 57, 85. Si aucun bénéfice au jour 57 et absence de toxicité significative, la dose était augmentée de 33 % (100 mg/m ² /j) (N=99) OU <u>Groupe contrôle</u> : transfusions sanguines, antibiotiques, antiémétiques, analgésiques, antipyrétiques (N=92) <u>Cross-over</u> : Après 4 mois, les patients du groupe contrôle dont la maladie avait progressé étaient éligibles au traitement avec 5-Aza. Les patients pouvaient également recevoir le traitement plus tôt en cas de transformation de la maladie en LMA ou d'une thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/L$) (N=49) <u>Prolongation de traitement</u> : Les patients qui avaient	Patients : Les deux groupes de patients étaient comparables. Il n'y avait aucune différence significative liée au sous-type de SMD présenté, au score IPSS, ou au temps depuis le diagnostic au moment de l'entrée à l'étude. <u>Objectif primaire</u> : RC: 7 % 5-Aza versus 0 % soins de support (p=0,01); RP: 16 % 5-Aza versus 0 % soins de support; Amélioration hématologique: 37 % azaC versus 5 % soins de support; Amélioration globale: 60 % 5-Aza versus 5 % soins de support (p<0,0001) <u>Objectifs Secondaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps jusqu'à échec du traitement: 9,1 mois 5-Aza versus 3,8 mois soins de support (p<0,0001) ▪ Temps jusqu'à la transformation en leucémie ou décès: 21 mois 5-Aza versus 12 mois soins de support. (p=0,007) ▪ Transformation en LMA comme premier événement : 15 % patients recevant 5-Aza versus 38 % recevant soins de support (p=0,001) ▪ Transfusions et plaquettes: Patients du groupe 5-Aza considérés en RC ou RP sont devenus indépendants aux transfusions et aux concentrés plaquettaires (définition de RC/RP) ▪ QOL: Patients recevant 5-Aza ont rapporté une amélioration significative de la fatigue (p=0,001), de la condition physique (p=0,002), de la dyspnée (p=0,0014), de la détresse psychologique (p=0,015) et de l'affect (p=0,0077) versus les soins de support ▪ Survie médiane: 20 mois pour 5-Aza et 14 mois pour soins de support (p=0,1). Après une analyse non prévue à 6 mois, la survie globale était de 18 mois 5-Aza, 14 mois <i>cross-over</i>, 11 mois soins de support (p=0,03 pour 5-Aza vs soins de support) 	Toxicité grade 3 ou 4 avec 5-Aza: leucopénie (59 %), granulocytopénie (81 %), thrombocytopénie (70 %), infection (20 %), nausées et vomissements (4 %) Conclusion des auteurs : Le traitement avec 5-Aza résulte en des taux de réponses significativement plus élevés, améliore la qualité de vie, réduit le risque de transformation en leucémie, et améliore la survie comparativement aux soins de support. 5-Aza offre une nouvelle option de traitement qui s'avère supérieure aux soins de support pour les patients souffrant de certains sous-types de SMD et qui présentent des critères de sélection spécifiques

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
			une antibiothérapie IV. Les patients ne devaient pas avoir présenté de cancer dans les 3 dernières années. La population inclut un mélange de patients avec SMD de risque faible à élevé.	une réponse objective complète après 4 cycles pouvaient recevoir 3 cycles supplémentaires. Les patients avec réponse partielle pouvaient continuer ad réponse complète ou progression.		

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
AZA-001 Lancet 2009	358 en-rôlés 340 traités	Étude multicentrique de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée, avec groupes parallèles. <u>Primaire:</u> survie globale <u>Secondaires:</u> délai avant transformation en LMA, réponse hématologique, indépendance versus transfusions pendant ≥ 56 jrs consécutifs, nombre d'infections nécessitant des antibiotiques IV, effets indésirables	Patients âgés de 18 ans et plus, ECOG<ou=2, avec SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé (selon IPSS) soit : anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), AR avec excès de blastes en transformation ou leucémie myéloïde aiguë (AREB-T ou LMA), leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).	Durée : 42 mois (suivi médian = 21,1 mois) 5-Aza SC 75 mg/m ² /jr x 7 jours aux 28 jours pendant au moins 6 cycles (N=175) Ou Traitement standard tel que déterminé par les investigateurs avant la randomisation (N=165) soit : • Soins de support (transfusions sanguines, antibiotiques, GCS-F) (N=102) • faible dose de cytarabine 20 mg/m ² /jr SC x 14 jours aux 28 jours pendant au moins 4 cycles (N=44) • chimiothérapie d'induction avec cytarabine 100-200 mg/m ² /jr en perfusion IV continue x 7 jours plus 3 jours de daunorubicine IV 45-60 mg/m ² /jr, idarubicine 9-12 mg/m ² /jr, ou mitoxantrone 8-12 mg/m ² /jr (N=19)	<u>Patients :</u> Groupes comparables à l'exception du groupe recevant la chimiothérapie d'induction qui était plus jeune, présentait un meilleur statut de performance et un pourcentage plus élevé de maladie à risque élevé <u>Résultats :</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Survie globale: 24,5 mois pour le groupe 5-Aza versus 15,0 mois pour le groupe de soins conventionnels (p=0,0001). À 2 ans, 50,8 % des patients du groupe 5-Aza étaient en vie versus 26,2 % dans le groupe de soins conventionnels (p<0,0001). ▪ Amélioration de la survie entre 5-Aza et soins conventionnels: 21,1 mois vs 11,5 mois (9,6 mois) (p=0,0045), 5-Aza et cytarabine faible dose: 24,5 mois vs 15,3 mois (9,2 mois) (p=0,0006), 5-Aza et chimiothérapie d'induction: 25,1 mois vs 15,7 mois (9,3 mois) (p=0,51, NS). ▪ Temps médian avant transformation en LMA: 17,8 mois 5-Aza versus 11,5 mois soins conventionnels (p<0,0001) ▪ Proportion de patients avec rémission: 29 % 5-Aza, 12 % soins conventionnels (p=0,0001). RC était supérieure avec 5-Aza versus soins de support ou cytarabine faible dose, mais non versus chimiothérapie d'induction. ▪ Amélioration de la réponse hématologique: 49 % 5-Aza versus 29 % soins conventionnels (p<0,0001) ▪ Patients dépendants des transfusions au départ n'y ayant plus recours: 45 % 5-Aza versus 11,4 % soins conventionnels (p<0,0001) ▪ Taux d'infections traitées avec antibiotiques IV par patient par année: 0,60 5-Aza versus 0,92 traitement conventionnel (p=0,0032) 	La majorité des événements de grade 3-4 étaient des cytopénies pour tous les groupes traités Arrêt avant la fin de l'étude: 5 % 5-Aza versus 2 % soins conventionnels. Conclusion des auteurs : Le traitement avec azacitidine améliore la survie globale chez les patients souffrant d'un SMD de risque élevé comparativement aux soins conventionnels.

Légende : Aza = azacitidine; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; LMA = leucémie myéloïde aiguë; NA = neutrophiles absolus; SMD = syndrome myélodysplasique

ANNEXE 2

IPSS

	Score IPSS standard				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastes dans la moelle	< 5 %	5-10 %	-	11-20 %	21-30 %
Caryotype*	Bon	Intermédiaire	Pauvre		
Nombre de Cytopénie(s)**	0/1	2/3			

*: Bon=normal, -Y, del 5q, del 20q

Intermédiaire = autre

Pauvre = complexe (> 3 anomalies) ou anomalie du chromosome 7

** :Cytopénie=Hb < 100, neutrophiles < 1,8, plt < 100

Score IPSS	Groupe de risque
0	Bas risque
0,5-1,0	Risque intermédiaire-1
1,5-2,0	Risque intermédiaire-2
≥ 2,5	Risque élevé
