

**RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION de l'azacitidine dans le
traitement des syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire-2 ou
élevé**

**Agnès GUERCI-BRESLER (1), Lionel ADES (2), Emmanuel GYAN (3), Mohamad
MOHTY (4), Laurence LEGROS (5), Françoise ISNARD (6), Shanti AME (7), Aspasia
STAMATOULLAS(8) , Bruno QUESNEL(9), Christian ROSE(10), Odile BEYNE-
RAUZY (11), Christian RECHER (12) Norbert VEY (13), François DREYFUS(14),
Pierre FENAUX(2)**

Pour le Groupe Francophone des Myélodysplasies

Février 2010

1

(1) Service d'hématologie clinique et médecine interne - CHU Brabois, (2) Service d'hématologie clinique, AP-HP – Hôpital Avicenne – Université Paris 13, (3) Service Hématologie et thérapie cellulaire - CHU Bretonneau – Tours, (4) Service d'hématologie clinique - CHU Hôtel Dieu – Nantes, (5) Service d'hématologie clinique - CHU de Nice - Hôpital Archet 1, (6) Service d'hématologie clinique, AP-HP – Hôpital Saint Antoine – Université Paris VI, (7) Service d'hématologie clinique CHU de Strasbourg, (8) Service d'hématologie clinique– Centre Henri Becquerel, Rouen, (9) Service des Maladies du Sang - C.H.U. de Lille - Hôpital Claude Huriez, (10) Service d'hématologie clinique - Hôpital St Vincent- Université Catholique de Lille, (11) Service de médecine interne - CHU de Toulouse , (12) Service d'hématologie clinique - CHU de Toulouse, (13) Service d'hématologie clinique - Institut Paoli-Calmettes – Marseille (14) Service d'hématologie clinique, AP-HP – Hôpital Cochin – Université Paris V

Résumé

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des pathologies clonales des cellules souches médullaires caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines contrastant avec une moelle habituellement riche, et par une fréquente évolution vers une leucémie aigue myéloïde.

L'importance des phénomènes de methylation de l' ADN dans la progression des SMD a conduit à l'utilisation dans les SMD des agents hypométhylants, nouvelle classe thérapeutique, tout particulièrement dans les SMD de haut risque. L'un d'entre eux, l'azacitidine (VIDAZA) a obtenu une AMM en Europe dans le traitement des SMD de haut risque, où elle a montré un avantage de survie par rapport au traitement conventionnel

Ce mode d'action particulier et son utilisation récente ont conduit le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) à résumer les règles d'utilisation actuelles de ce médicament

Mots clés : Syndrome Myélodysplasique, azacitidine

Abstract

The myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by ineffective hematopoiesis leading to blood cytopenias, and by a high risk of progression to acute myeloid leukemia The implication of aberrant hypermethylation of specific DNA sequences in the progression of MDS provides the rationale for using a new class of drugs, the Demethylating agents. Among them, azacitidine (VIDAZA) has been approved in the European Union for the treatment of higher risk MDS .The Groupe Francophone des Myelodysplasies summarized here current rules for the best **utilization of VIDAZA**

Key Words Myelodysplastic Syndromes, azacitidine

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches du sujet âgé (âge médian au diagnostic d'environ 69 ans), ayant une incidence globale de 4 à 5 nouveaux cas /100000/an (soit environ 2500 nouveaux cas annuels en France). Caractérisés par une hématopoïèse inefficace et des cytopénies périphériques, l'évolution des SMD se fait dans 30 à 40% des cas vers une leucémie aigue myéloblastique (LAM) (1-2). Regroupant différentes entités, les SMD sont classés selon les caractéristiques morphologiques des cellules dans le sang et la moelle. La plus ancienne classification est essentiellement basée sur le pourcentage de blastes médullaires et l'observation de dysplasies cellulaires (classification FAB, 1982). Celle-ci a ensuite évolué vers celle proposée par l'OMS en 2002 (avec une mise à jour en 2008) qui exclut les cas avec plus de 20% de blastes médullaires (reclassés en LAM) ainsi que les leucémies myélomonocytaires chroniques qui rejoignent la catégorie des SMP/SMD. Par contre, ont été individualisés, dans ces classifications de l'OMS, les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée et le syndrome 5q- caractérisé par une délétion isolée du bras long du chromosome 5.(3)

En 1997, *l'International Prognostic Scoring System* ou score 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 du caryotype médullaire. Ce score permet de différencier les SMD de faible risque évolutif

avec un score faible (égal à 0) ou intermédiaire-1 (score compris 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 $\geq 2,5$). (4)

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle important joué par l'hyperméthylation génique dans la progression des SMD vers des formes de haut risque et vers la LAM. (5) Récemment a été mis en évidence un avantage de survie dans les SMD de risque élevé et intermédiaire 2 grâce à un agent hypométhylant, l'azacitidine (VIDAZA)(6-7) Ces résultats ont abouti à une AMM européenne de VIDAZA dans cette indication. Ce nouveau traitement, compte tenu de son mécanisme d'action original, suscite aussi des interrogations sur son utilisation optimale, sur la gestion de ses effets secondaires et les éventuelles adaptations de posologie.

Les recommandations ci-après ont été établies par un groupe d'experts français membres du GFM pour aider le prescripteur à utiliser au mieux, dans les indications, les modalités d'administration, l'évaluation de l'efficacité et le suivi de ce traitement. Elles sont par définition provisoires et évolueront probablement dans le temps au fur et à mesure de l'expérience des prescripteurs de VIDAZA et des résultats des essais cliniques nationaux et internationaux d'associations thérapeutiques.

I) VIDAZA apporte un bénéfice de survie dans les SMD de risque élevé et intermédiaire 2, même en l'absence de réponse complète ou partielle

Deux études internationales randomisées de phase III ont été conduites avec VIDAZA dans les SMD. Celle, américaine, du CALGB et l'étude internationale AZA 001. Elles ont permis obtenir une AMM pour le produit aux Etats-Unis et en Europe.

Dans l'étude CALGB 9221, l'azacitidine (75 mg/m²/jour pendant 7 jours consécutifs, tous les 28 jours) a été comparée aux traitements symptomatiques (transfusions globulaires et plaquettaires, antibiotiques...) chez 191 patients atteints de SMD (dont 46% de risque intermédiaire-2 ou élevé), avec un âge médian 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 contre 5% dans le bras contrôle ont répondu au traitement. Le délai médian de survie ou transformation en LAM était de 21 mois avec azacitidine contre 13 mois dans le bras contrôle (p=0,007). Cependant, il n'a pas été observé de différence significative en survie globale, peut être en raison du *crossover* qui était possible dans cette étude, et qui fut souvent réalisé. Un avantage significatif de survie pour les patients sous VIDAZA était cependant retrouvé en faisant une analyse à la date de point de 6 mois (analyse type landmark), ainsi que globalement (malgré le *crossover*) si on limitait l'étude aux patients de plus de 65 ans avec excès de blastes médullaires.

L'étude internationale AZA-001 a comparé, chez 358 adultes ayant un SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé (IPSS $\geq 1,5$; AREB ou LMMC selon la classification FAB), un traitement par VIDAZA 75 mg/m² en sous-cutané pendant 7 jours tous les 28 jours, et un traitement conventionnel (TC) choisi par l'investigateur pour chaque patient avant la randomisation : traitement symptomatique seul, cytarabine à faible dose (20 mg/m²/jour/14 jours) tous les 28 à 42 jours, chimiothérapie intensive: (cytarabine 100 à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours avec une anthracycline de J1 à J3). La survie médiane a été de 24,5 mois dans le bras VIDAZA contre 15 mois dans le bras TC (p=0,0001). (Figure 1). L'analyse des sous-groupes a montré que VIDAZA permettait d'améliorer la survie par rapport à l'aracytine à faible dose au traitement symptomatique mais il n'y a avait pas de différence significative avec la chimiothérapie intensive. Le nombre de patient était cependant très faible pour cette dernière comparaison. VIDAZA améliorait par ailleurs la survie quel que soit le type FAB ou OMS, le pourcentage de blastes médullaires et le caryotype. Le taux de réponse globale (RC+RP) selon les critères de l'IWG était en faveur du groupe de patients traités par VIDAZA (Figure 2), à l'exception comme attendu du sous groupe de patients traités par chimiothérapie intensive, qui ont obtenu un taux de RC supérieur à celui obtenu avec Vidaza. Il a également été retrouvé un bénéfice de survie avec VIDAZA chez les patients traités qui n'avaient pas obtenu de réponse complète ou partielle, mais seulement une amélioration hématologique (définie par les critères internationaux IWG 2000 et

2006, avec indépendance transfusionnelle érythrocytaire associée ou non à une amélioration plaquettaire et neutrophile). Une indépendance transfusionnelle en globules rouges a été obtenue chez 45% des patients traités par VIDAZA pour une durée médiane de 13 mois comparativement à 11,4% pour ceux traités de façon conventionnelle ($p < 0,0001$).

Le traitement a été globalement bien toléré puisque seul 5% des patients ont dû arrêter VIDAZA pour des toxicités hématologiques. De plus, 86,3% des patients ont reçu la totalité de leur traitement à la dose de 75 mg/m² pendant 7 jours consécutifs.

Les toxicités de grade 3-4 observées sous VIDAZA ont été essentiellement d'ordre hématologique (leucopénie, neutropénie et thrombopénie). Toutes les autres toxicités de grade 3-4 ont été observées dans moins de 5% des cas. Les toxicités de grade 1-2 les plus fréquentes sous VIDAZA ont été les événements gastro-intestinaux et les réactions au site d'injection.

II) **Recommandations pratiques pour l'utilisation de VIDAZA**

1) *Quels patients traiter?*

VIDAZA est actuellement indiqué dans les SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS, quel que soit leur caryotype et leur type FAB ou OMS, ce qui implique la détermination de ce score IPSS, comportant une évaluation précise du nombre de cytopénies, de la blastose médullaire et du caryotype. Le libellé de l'AMM de VIDAZA précise que le patient doit « être non éligible à une allogreffe de cellules souches », signifiant que VIDAZA ne peut pas se substituer à l'allogreffe de cellules souches chez les patients candidats. Toutefois, des protocoles testent actuellement l'utilisation de VIDAZA avant allogreffe, notamment pour réduire la blastose médullaire en cas de caryotype défavorable, ou encore dans l'attente de l'identification d'un donneur, mais aussi après allogreffe à visée d'entretien.

L'AMM de VIDAZA en Europe inclut également les LMMC avec 10-29% de blastes médullaires « sans syndrome myéloprolifératif » c'est à dire sans signes majeurs de prolifération (forte hyperleucocytose, splénomégalie..., où l'efficacité de la drogue est en cours d'évaluation) et les AREB-T de l'OMS avec 20-30% de blastes médullaires, reclassées en LAM avec « dysplasie multilignées » par l'OMS (même si la « dysplasie multilignées » en est souvent absente)

Vidaza peut être administré à de nombreux patients très âgés, y compris au dessus de 75 ou 80 ans, du fait des cytopénies moins sévères que ce médicament

entraîne, par comparaison avec les chimiothérapies. Pour les sujets âgés de plus de 80 ans, potentiellement fragiles, une évaluation gériatrique standardisée préalable est recommandée dans le but de dépister des sujets à risque pour lesquels il faudra renforcer la prise en charge extra-hématologique. Cette évaluation onco-gériatrique permettra également de mieux définir dans cette population très âgée les patients qui ont un rapport bénéfice/risque favorable. Dans l'étude AZA 001 la grande majorité des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1

Un bénéfice sur la survie a été démontré pour tous ces groupes de patients dans l'étude AZA-001.

- L'analyse des patients de 75 ans ou plus de l'étude AZA-001 (n=87, VIDAZA=38, TC=49) a montré un allongement de la survie avec une médiane de survie non atteinte dans le groupe VIDAZA contre 10,8 mois dans le groupe TC (p=0,0193), et une survie à 2 ans de 55% dans le groupe VIDAZA contre 15% dans le groupe TC (p=0,0003). Le traitement avait également été bien toléré. (8) Ceci a été confirmé par l'analyse des patients de plus de 80 ans de l'ATU française de VIDAZA. (9) Une analyse de l'influence du caryotype sur la survie a été faite à partir de l'étude AZA-001. Elle a montré un bénéfice de VIDAZA en cas de caryotype normal ou anormal, notamment avec les anomalies suivantes: del 7/7q- (non complexe); del 7/7q- sans del 5/5q- (non complexe) et trisomie 8 (non

complexe et complexe), del5/5q- sans del 7/7q- dans un caryotype complexe.

(10)

- L'intérêt de débiter ou non VIDAZA dans les SMD de risque élevé ou intermédiaire-2 présentant des cytopénies très modérées n'est pas connu. Peu de patients avec ces caractéristiques ont été inclus dans l'étude AZA-001.

2) *Quelle posologie?*

Dans l'étude AZA-001, la dose qui a démontré une amélioration de la survie est de 75 mg/m² administré en sous-cutané 7 jours consécutifs tous les 28 jours. En cas d'impossibilité d'administrer le traitement le week-end, un schéma de type 5 jours de traitement/2 jours d'arrêt/2 jours de traitement (5/2/2) peut être envisagé de manière exceptionnelle, mais aucune donnée de survie n'est disponible pour ce schéma d'administration.

Bien qu'une étude de phase II ayant inclus 151 patients ait montré un taux de réponse comparable pour une administration sur 5 ou 7 jours, la population étudiée était majoritairement à faible risque (63%) et l'étude n'avait pas été construite pour étudier les données de survie. (10) De plus, Garcia et coll ont analysé différents schémas d'administration utilisés en routine dans le cadre d'un programme « compassionnel » de VIDAZA dans des SMD de haut risque. (11) L'analyse de 144 patients a montré un taux de réponse différent entre une administration à 75mg/m²/jour pendant 5 jours (58% dont RC= 12%), 5/2/2 jours (65% dont RC= 22%) et une administration sur 7 jours consécutifs (74% dont RC=22%). Il est à noter qu'il n'y avait pas de données de survie disponibles.

Le schéma sur 5 jours ne peut donc pas être recommandé en routine pour des patients de risque intermédiaire-2 ou élevé car il n'est pas démontré qu'il permette le même bénéfice de survie que le schéma sur 7 jours.

3) *Quand évaluer l'efficacité?*

Un minimum de 6 cycles doit être administré avant d'évaluer l'efficacité du traitement, sauf si une franche progression est constatée avant.

En effet, contrairement à ce que l'on voit habituellement avec les chimiothérapies, la réponse au traitement par VIDAZA n'apparaît souvent qu'après plusieurs cycles de traitement. Dans l'analyse groupée de 3 études de phase II du CALGB (8421, 8921 et 9221), la médiane de délai de réponse (RC, RP et amélioration hématologique) a été de 3 mois, 85% des réponses survenant après le cycle n°6. (12) Dans l'étude AZA-001, la médiane d'apparition des premières réponses était de 4 mois, 85% des réponses étant observées après les 6 premiers cycles.

4) *Combien de temps faut-il traiter le patient?*

Le traitement doit être suffisamment prolongé pour avoir un impact favorable sur la survie. Dans l'état actuel de nos connaissances, il apparaît que chez les patients ayant obtenu une rémission complète, une rémission partielle, ou une amélioration hématologique évaluée après l'administration d'au moins 6 cycles, le traitement d'entretien doit être poursuivi tant que la maladie ne progresse pas et que le traitement est bien toléré.

Dans l'étude AZA-001, les patients ont reçu une médiane de 9 cycles (extrêmes:1-39). Les patients répondeurs ont reçu une médiane de 14 cycles. Plusieurs autres indices suggèrent l'intérêt de prolonger le traitement. Ainsi, 43% des patients répondeurs ont amélioré la qualité de leur réponse en continuant le traitement (obtention de RC et RP et amélioration hématologique dans la grande majorité des cas). La réponse maximale a été atteinte en moyenne 4 cycles après l'observation de la réponse initiale et ayant persisté pendant une durée médiane de 5 cycles. L'obtention d'une réponse a pu nécessiter jusqu'à 22 cycles de traitement dans certains cas

Dans l'étude AZA-001, l'obtention d'une réponse complète ou partielle n'était pas obligatoire pour améliorer la survie des patients atteints de SMD à risque élevé traités par VIDAZA, celle-ci étant également améliorée en cas de simple amélioration hématologique. La survie à 1 an a été en effet statistiquement supérieure pour les patients traités par VIDAZA et ayant obtenu une (RC)

(96,7%), une (RP) (85,5%) ou une amélioration hématologique (HI) (96,0%) par rapport au traitement conventionnel.

Ces arguments sont en faveur d'une administration prolongée du traitement par VIDAZA chez les patients obtenant une RC, une RP ou une HI, tant qu'il n'y a pas d'évolution et que le traitement est bien toléré.

5) *Comment surveiller le traitement?*

a/ Evaluation de la tolérance

Même si les cytopénies induites par VIDAZA sont généralement moins importantes qu'avec les chimiothérapies, une NFS hebdomadaire est nécessaire pendant les 2 ou 3 premiers cycles de traitement puis selon un rythme à adapter en fonction de l'évolution des cytopénies. Cette NFS permettra, en plus des données cliniques, d'adapter les besoins transfusionnels en CGR et plaquettes. Une aggravation des cytopénies peut survenir en début de traitement. Dans l'étude AZA-001, une anémie, une neutropénie et une thrombopénie de grade 3/4 est apparue ou s'est aggravée chez, respectivement, 13,4%, 61,1% et 58,3% des patients traités par VIDAZA, justifiant une surveillance rapprochée des hémogrammes en vue d'assurer un support transfusionnel.

Comme pour tout traitement responsable de neutropénie, une éducation des patients et une surveillance quotidienne de la température sont également nécessaires. En cas de fièvre chez un patient neutropénique, une antibiothérapie empirique à large spectre doit être prescrite immédiatement.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) recommande de surveiller les bicarbonates et la créatinine afin d'adapter les doses en cas d'élévation de l'un de ces paramètres. En pratique courante, ceci n'est pas réalisé pour les bicarbonates.

Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.¹

b/ Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse doit se faire sur:

- L'évolution de la dépendance transfusionnelle en CGR et plaquettes, si elle était présente
- L'évolution des cytopénies par la NFS
- L'évolution de la blastose médullaire et des anomalies cytogénétiques par un myélogramme et un caryotype médullaire

c/ Quand faire l'analyse de la moelle?

Il est préférable de ne pas faire trop tôt l'évaluation médullaire. Le bénéfice de la réponse au traitement par VIDAZA n'est souvent pas apparent dès les premiers cycles de traitement. Si on n'observe pas d'amélioration dans les premiers cycles, cela ne présage pas de l'absence d'efficacité du traitement Elle est actuellement recommandée après 6 cycles de traitement ou plus tôt en cas de suspicion de progression. Elle permet de continuer le traitement en cas de diminution de la blastose médullaire quand persiste des cytopénies Un myélogramme peut aussi être réalisé en cas de cytopénie prolongée (>42 jours).

6) *Comment doit-on adapter les posologies ?*

a) **En fonction de la toxicité hématologique**

On recommande de ne pas modifier les doses pendant les premiers cycles de traitement même en présence de cytopénies sévères, à l'exception de complications de grade 3 ou 4 principalement infectieuses (ex: sepsis). Il semble préférable de retarder le traitement de 1 à 2 semaines plutôt que de diminuer les doses. Ces délais doivent cependant être évités au maximum pendant les 3 premiers cycles, surtout si la maladie comportait des facteurs de gravité au début du traitement.

Le traitement symptomatique des cytopénies doit suivre les règles habituelles de transfusion de globules rouges et de plaquettes édictées par l'HAS, qui ne sont pas particulières aux SMD.

- Si on envisage des réductions de dose en fonction des cytopénies observées sur les NFS, il est suggéré de les faire selon le tableau suivant (13)

Nadir des numérations		Diminuer la dose de VIDAZA de:
Neutrophiles (x 10 ⁹ /l)	Plaquettes (x10 ⁹ /l)	
≤1,0	≤50,0	50%
>1,0	>50,0	Pas de réduction

Dans l'étude AZA-001, 86,3% des patients traités par VIDAZA n'ont pas eu de réduction de dose pendant toute la durée de leur traitement, 13,7% ont eu un ajustement de la dose et 12,6% sont sortis de l'étude pour toxicité. Par contre, 46,9% ont dû interrompre temporairement leur traitement. Pour les patients ayant nécessité une réduction de dose, une neutropénie ou une thrombopénie est la raison principale dans 71% des cas. La durée médiane d'un cycle a été de 34 jours, 50% des cycles ont été administrés sans délai supplémentaire (28 jours ; J1=J28), 27% avec une semaine de retard et 23% avec plus d'une semaine de retard.

b/ En fonction d'autres anomalies

- Le RCP recommande d'adapter les doses en fonction des bicarbonates, de la créatinine et de l'urée. (13) En pratique courante, ceci n'est pas réalisé pour les bicarbonates et l'urée, mais doit être fait en cas d'insuffisance rénale significative.

Aucun patient de l'étude AZA-001 n'a eu son traitement par VIDAZA diminué ou interrompu en raison d'une toxicité rénale.

7) *Quels traitements concomitants peuvent être proposés?*

- Des transfusions globulaires et plaquettaires peuvent être nécessaires notamment durant les premiers mois de traitement. Leur indication doit se baser sur les recommandations en vigueur, non spécifiques aux SMD.
- La place d'une prophylaxie primaire ou plutôt secondaire par le G-CSF en présence d'une neutropénie $< 0,5 \times 10^9/L$ qui se prolonge (>7 jours) ou en cas de neutropénie fébrile n'est pas connue. Elle devrait être étudiée plus précisément dans des essais prospectifs. Elle ne paraît pas recommandable dans l'immédiat en cas de blastose médullaire importante, et toute prescription doit être évaluée au cas par cas.
- Des agents anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques) peuvent être envisagés en prophylaxie secondaire au cours d'une neutropénie sévère après un premier épisode infectieux sévère, voire en prophylaxie primaire chez des patients très neutropéniques avec des co-morbidités exposant à un risque infectieux (BPCO...), mais ces approches devraient être évaluées prospectivement. Les drogues utilisées devraient être celles ayant obtenu une AMM en prophylaxie chez les patients neutropéniques ,
- Il n'y a pas d'indication d'un traitement par EPO.
- L'administration d'anti-émétiques (anti-HT₃+anti-NK₁) par voie orale est recommandée avant chaque administration de VIDAZA.

8) *Comment gérer les effets indésirables?*

Effets indésirables hématologiques : La majorité des effets indésirables d'ordre hématologique ont été transitoires (>86%), de grade 3-4 et sont survenus durant les 2 premiers cycles. 10% des patients ayant présenté une toxicité hématologique ont été hospitalisés. La majorité de ces toxicités a été gérée avec un retard d'administration du traitement (99%), et/ou une transfusion pour anémie (87%) ou thrombopénie (29%). Moins de 5% ont arrêté le traitement à cause d'une toxicité hématologique.

- Les effets indésirables gastro-intestinaux nécessitent une prophylaxie par anti-émétiques. Les antiémétiques (anti-HT₃) pouvant entraîner une constipation parfois importante, pouvant aboutir à des complications chez les sujets très âgés (fécalomes...), cette constipation doit être prévenue autant que possible.
- Les réactions cutanées au point d'injection peuvent être limitées avec une administration optimale :
 - Il est nécessaire d'utiliser une aiguille dont la surface n'aura pas été en contact avec VIDAZA: il ne faut donc pas purger l'aiguille.
 - Ne pas réinjecter VIDAZA au niveau d'une zone où a eu lieu une précédente réaction.
 - Les doses supérieures à 4 mL (soit 100 mg) doivent être divisées en deux et injectées dans des zones différentes.

- Toute injection doit se faire à une distance d'au moins 2,5 cm du site d'injection précédent.
- Les zones d'injection habituelles sont les régions deltoïdiennes, sous-ombilicales, antérieures et postérieures des cuisses.
- Masser la zone après l'injection.
- Si des réactions locales sont survenues, on peut proposer l'utilisation par voie locale d'anti-inflammatoires ou d'huile d'onagre (primrose oil) après l'injection. On peut aussi proposer l'apposition de vessies de glace
- En cas de survenue d'une réaction locale sévère, celle-ci sera traitée par soins locaux (en particulier drogues anti-inflammatoires, ± antihistaminiques par voie générale).

Dans l'étude AZA-001, les effets indésirables non-hématologiques ont été principalement de type gastro-intestinaux et réaction au site d'injection.

La durée médiane d'une toxicité gastro-intestinale a été de 1 à 4 jours pour les diarrhées et nausées/vomissements et d'environ 1 semaine pour la constipation.

Aucune toxicité gastro-intestinale n'a nécessité l'arrêt du traitement.

La durée médiane d'une réaction au site d'injection est de 12 jours. Aucune n'a nécessité un ajustement des doses et moins de 15% ont nécessité un traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes. L'application locale d'huile d'onagre

chez 10 patients a permis de diminuer les signes inflammatoires chez 6 patients qui avaient présenté des réactions locales aux précédentes injections.¹

9) *Quelle est la stabilité et la conservation de VIDAZA ?* (13)

- La suspension de VIDAZA doit être préparée immédiatement avant utilisation et la suspension reconstituée doit être administrée dans les 45 minutes. L'aspect trouble de la suspension reconstituée est normal.
- Si toutefois le produit doit être reconstitué à l'avance, la dose doit être placée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) immédiatement après reconstitution et y être conservé pendant 8 heures maximum.
- Si ces délais sont dépassés, la suspension reconstituée doit être éliminée et une nouvelle dose doit être préparée.

Conclusion

VIDAZA est actuellement le traitement de première ligne de référence des SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé, des LMMC avec 10-29% de blastes médullaires sans signes majeurs de myéloprolifération et des LAM avec 20-30% de blastes (AREB-T de la classification FAB).

A ce jour, seule la posologie de VIDAZA de 75 mg/m²/jour pendant 7 jours consécutifs tous les 28 jours, a démontré qu'elle peut potentiellement améliorer la survie, et donc peut être recommandée. Un minimum de 6 cycles paraît nécessaire avant de pouvoir évaluer la réponse. En cas de réponse à 6 cures (réponse complète, réponse partielle ou amélioration hématologique), VIDAZA doit être poursuivi, dans l'état actuel de nos connaissances, jusqu'à progression de la maladie.

L'intérêt d'une prophylaxie primaire ou secondaire par G-CSF, antibiotiques ou antifongiques est actuellement discuté et devrait faire l'objet d'études prospectives.

Ces quelques recommandations pratiques seront mises à jour régulièrement en fonction des nouvelles données disponibles.

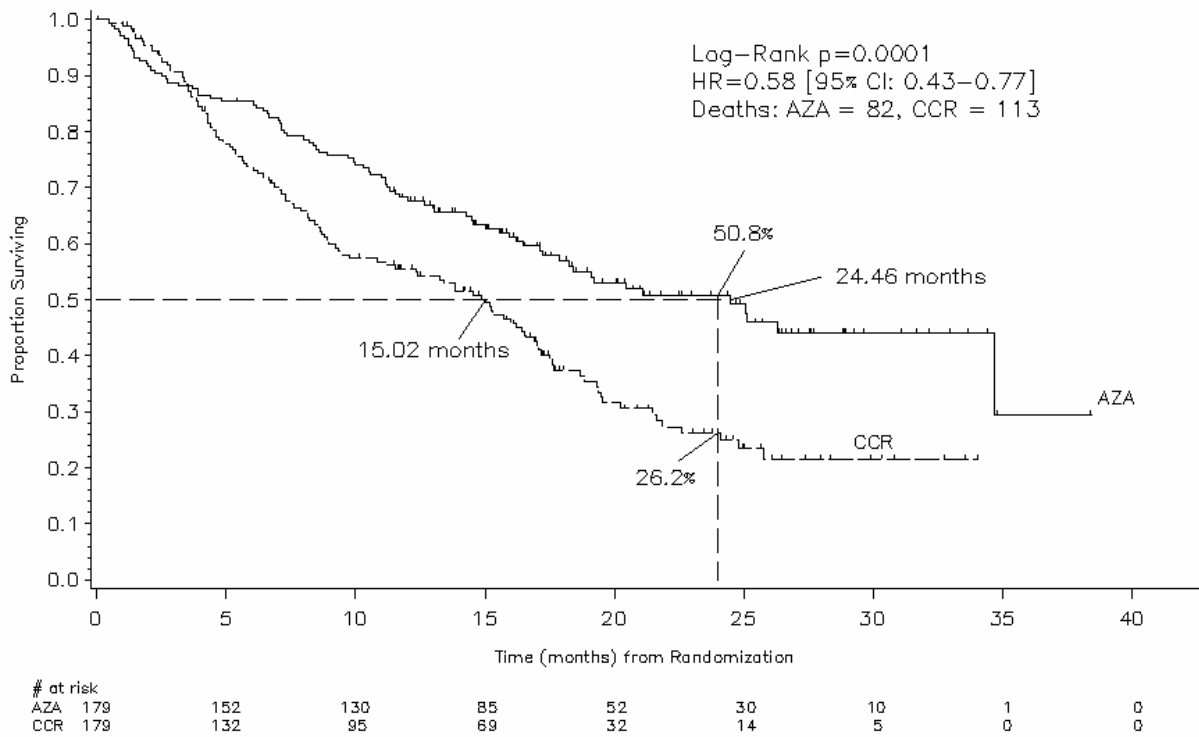


Figure 1: Survie globale

Figure 2 Réponse hématologique

	VIDAZA	Traitements autres *	Valeur de p
RC	17%	8%	0,015
RP	12%	4%	0,00094
STABLE avec AMELIORATION HEMATOLOGIQUE	42%	36%	0,33
ROUGE	40%	29%	<0,0001
PLAQUETTES	33%	11%	0,0003
GRANULEUX	19%	14%	0,87

* support transfusionnel, Aracytine à faible dose, chimiothérapie intensive

1. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;87(4):743-5.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51(2):189-99.
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079–2088.
5. Kapil N. Bhalla Epigenetic and Chromatin Modifiers As Targeted Therapy of Hematologic Malignancies *JCO* 10 ,2005: 3971-3993
6. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet* 2009;10:223-232.
7. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, 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;20:2429-2440
8. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LB et al. Effects of azacitidine (AZA) vs conventional care regimen (CCR) in elderly (≥ 75 years) patients (pts) with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2008; 112: abstract #227
9. Itzykson R, Thepot S, Achour B et al. Azacitidine in MDS including RAEB-t and CMML in patients ≥ 80 years : Results of the French ATU program *ASH* 2009:abstract #1773
10. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1850-6.

11. Garcia R, de Miguel D, Bailen A et al. Different clinical results with the use of different dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome managed in community-based practice: effectiveness and safety data from the Spanish Azacitidine Compassionate Use registry. ASH 2009 : abstract 2773
12. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2006;24:3895-903.
13. EPAR VIDAZA® <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/H-978-fr1.pdf>