



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

25 mai 2011

**SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé**  
**Flacon de 60 (CIP : 415 805-7)**

**Laboratoire ADDMEDICA**

Hydroxycarbamide

Code ATC (2011) : L01XX05

Date de l'AMM : 28/02/2011 (procédure centralisée)

Médicament orphelin

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.  
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités d'un nouveau dosage de la spécialité SIKLOS à 100 mg.

Pour rappel : la spécialité SIKLOS 1000 mg comprimé tri-sécable a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission de la Transparence à son inscription Sécurité Sociale et Collectivités en date du 07 novembre 2007.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

hydroxycarbamide

### 1.2. Originalité

Le comprimé à 100 mg permet, en complément du comprimé à 1000 mg, une adaptation de la posologie et est particulièrement adapté à la prise en charge des enfants de faible poids.

### 1.3. Indication

« SIKLOS est indiqué dans la prévention des crises vaso occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. »

### 1.4. Posologie (RCP)

« Le traitement par SIKLOS doit être instauré par un médecin ayant une bonne expérience de la prise en charge de la drépanocytose.

#### **Adulte, adolescent et enfant de plus de 2 ans :**

La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient.

La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg par jour et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour.

La dose de Siklos doit être maintenue aussi longtemps que le patient présente une réponse, clinique ou hématologique, au traitement (par ex. augmentation de l'hémoglobine F (HbF), du volume globulaire moyen (VGM), de la numération des neutrophiles).

En cas de non-réponse (réapparition des crises ou absence de diminution de la fréquence des crises), la dose quotidienne peut être augmentée par palier de 2,5 à 5 mg/kg par jour en utilisant la formulation la mieux adaptée.

Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique (voir rubrique 4.4).

Si un patient ne présente toujours pas de réponse lorsqu'il est traité à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg /jour) pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par Siklos peut être envisagé.

Si les numérations globulaires atteignent des valeurs traduisant un effet toxique, le traitement par Siklos doit être temporairement arrêté jusqu'à la normalisation des numérations sanguines. Une normalisation hématologique apparaît habituellement en deux semaines. Le traitement peut alors être repris à dose réduite. La dose de Siklos peut ensuite être à nouveau augmentée sous étroite surveillance hématologique. Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être re-tenté plus de deux fois.

Une toxicité peut se caractériser par les résultats suivants aux analyses sanguines :

Neutrophiles < 2000 /mm<sup>3</sup>

Plaquettes < 80 000/mm<sup>3</sup>

Hémoglobine < 4,5 g/dl

Réticulocytes < 80 000/mm<sup>3</sup> si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dl

Il existe des données sur le traitement continu à long terme par hydroxycarbamide chez des enfants et des adolescents atteints de drépanocytose; la durée du suivi était de 12 ans chez les enfants et les adolescents et, de plus de 13 ans chez l'adulte. Actuellement, on ignore pendant combien de temps il faut traiter les patients par Siklos. La durée du traitement est sous la responsabilité du médecin traitant et doit reposer sur l'état clinique et hématologique de chaque patient.

### **Enfants de moins de 2 ans**

Des schémas posologiques n'ont pas été établis en raison de la rareté des données disponibles sur le traitement par hydroxycarbamide chez les enfants de moins de 2 ans; le traitement par hydroxycarbamide n'est donc pas recommandé dans cette population.

### **Enfants et adolescents (2 - 18 ans)**

Chez l'enfant et l'adolescent atteints de drépanocytose, l'exposition à l'hydroxycarbamide est similaire à celle des patients adultes. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les plus jeunes patients.

### **Insuffisance rénale**

Comme l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, une réduction de la dose de SIKLOS doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $\leq 60$  mL/min, la dose initiale de SIKLOS doit être diminuée de 50 %. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients. SIKLOS ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $<30$  mL/min)

### **Insuffisance hépatique**

Il n'existe aucune donnée justifiant le recours à des ajustements posologiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance hématologique est néanmoins conseillée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, SIKLOS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. »

## **2 MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2011)**

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
L01 : Antinéoplasiques  
L01X : Autres antinéoplasiques  
L01XX : Autres antinéoplasiques  
L01XX05 : hydroxycarbamide

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

#### **Médicaments de comparaison**

Il existe une autre spécialité SIKLOS 1000 mg comprimé tri-sécable qui partage le même RCP. Cette spécialité n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et n'est pas commercialisée à la date de l'avis, mais a eu en date du 7 novembre 2007 un avis favorable (SMR important, ASMR IV) de la Commission de la Transparence à son inscription sur la liste des spécialités remboursables en ville et à l'hôpital<sup>1</sup>.

Comme lors de l'évaluation de la spécialité SIKLOS 1000 mg comprimé tri-sécable, la Commission de la Transparence attire l'attention sur le fait que l'hydroxycarbamide, commercialisé sous le nom d'HYDREA depuis 1969, est utilisé hors AMM depuis plus de 10 ans dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose et a fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2005<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 07 novembre 2007.

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent (septembre 2005).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité et tolérance

Les données d'efficacité de SIKLOS 100 mg comprimé pelliculé fournies par la firme sont identiques à celles du dossier SIKLOS 1000 mg qui a été examiné en 2007 par la Commission de la Transparence<sup>1</sup>.

Pour rappel, les conclusions de la Commission de la Transparence avaient été les suivantes : « L'hydroxycarbamide est utilisée depuis plus de 10 ans dans la drépanocytose. L'AMM a été attribuée sur la base d'un dossier bibliographique, de deux études pharmacocinétiques et de deux études de cohorte.

L'efficacité de l'hydroxycarbamide en termes de réduction du nombre de crises vaso-occlusives, de recours à la transfusion, de complications menaçant le pronostic vital (notamment syndrome thoracique aigu) a été établie dans l'étude MSH versus placebo.

Les données chez l'enfant sont issues d'une étude contrôlée versus placebo ainsi que de 14 études ouvertes dont 2 cohortes au long cours. Bien que leur niveau de preuve ne soit pas optimal, ces données suggèrent l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans la prévention des crises vaso-occlusives chez l'enfant de plus de 2 ans.

Aucune étude contrôlée n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité SIKLOS (hydroxycarbamide) 1000 mg comprimés pelliculés.

L'effet indésirable le plus fréquent a été la myélosuppression (neutropénie, thrombopénie). Des troubles cutanés, dont des ulcères de jambe ont été observés. Les inquiétudes portent sur le risque carcinogène à long terme et la fertilité masculine (l'hydroxycarbamide entraînant une oligospermie ou une azoospermie alors que la drépanocytose elle-même entraîne des anomalies de la spermatogenèse). »

Une analyse complémentaire de la littérature a été effectuée par le laboratoire et a permis d'identifier :

- une revue systématique de la littérature publiée en 2008 effectuée par le NIH<sup>3</sup> relative à l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose de l'adulte. Elle a inclus une étude clinique randomisée et 12 études observationnelles. Les auteurs ont conclu à l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les patients adultes atteints de drépanocytose mais ont regretté le faible nombre de données à long terme qui limite les conclusions en termes de tolérance. Dans l'étude clinique, il a été mis en évidence une réduction du nombre de crises vaso-occlusives par rapport au placebo. Le nombre médian annuel de crises vaso-occlusives a été de 2,5 avec hydroxycarbamide versus 4,5 avec le placebo,  $p < 0,001$  (soit une réduction absolue de 2 crises par an, réduction relative de 44%). Après les 2 ans de l'étude, une augmentation absolue modeste de l'hémoglobine fœtale de 3,2% par rapport au placebo a été mise en évidence. Le nombre de patients requérant une transfusion a également été réduit dans cette étude : 55 avec l'hydroxycarbamide versus 79 avec le placebo,  $p = 0,002$ . Dans 6 des 12 études observationnelles qui ont pris en compte des critères hématologiques, une augmentation de l'hémoglobine fœtale a été mise en évidence : le taux moyen d'hémoglobine fœtale compris entre 4 et 20% (valeur de base) a été augmenté à 10-23% au cours du traitement par hydroxycarbamide. Dans trois études observationnelles, la fréquence des crises vaso-occlusives et l'hospitalisation ont été évaluées. La réduction du nombre de crises n'a pas été statistiquement significative dans une étude. Elle a été réduite dans une autre étude de 9 événements par an (valeur basale) à 1,8 chez les patients traités par hydroxycarbamide,  $p < 0,001$ . Dans une troisième étude, la fréquence des crises vaso-occlusives a été de 1,4 par an

<sup>3</sup> Lanzkron et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. Ann Intern Med 2008; 148 (12): 939-955.

avec l'hydroxycarbamide versus 4,3 par an chez les patients suivant une thérapie comportementale.

Concernant l'hospitalisation, le nombre de jours d'hospitalisation par an a été réduit de 22,4 à 1,2 jours,  $p < 0,001$  dans une étude. Dans une autre étude, le taux annuel d'hospitalisation a été réduit de 3,1 (valeur basale) à 2,1 (avec le traitement),  $p = 0,04$ . Aucune différence n'a été mise en évidence dans la troisième étude comparant l'hydroxycarbamide et une thérapie comportementale.

- une revue systématique de la littérature publiée en 2008<sup>4</sup> relative à l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose de l'enfant (<18 ans). Elle a inclus une seule étude clinique randomisée (réalisée chez 25 patients âgés de 2 à 22 ans, âge médian : 9 ans) et 22 études observationnelles dont 3 études cas-témoins. Les auteurs ont conclu que :
  - o l'hydroxycarbamide réduisait les hospitalisations et augmentait le taux d'hémoglobine totale et fœtale chez les enfants ayant une forme sévère de drépanocytose.  
Le taux d'hospitalisation a été réduit dans les 5 études ayant évalué ce critère, de 4 (taux médian initial) à 0,5 par an dans une étude, de 6,7 (taux médian initial) à 1,7 dans une autre étude, dans deux études issues du registre belge, il a été réduit de 2,8 à 1,1 par patient-année dans l'une des études et de 3,2 à 1,4 par patient-année. Dans une autre étude de faible effectif incluant des patients ayant une forme sévère de la maladie, le taux d'hospitalisation a été réduit de 7 à 3 par an.  
Une augmentation modeste de l'hémoglobine totale d'environ 1g/L a été mise en évidence dans les études. Une augmentation de l'hémoglobine fœtale de 5 à 10% (valeur basale) à 15 à 20% (après traitement par l'hydroxycarbamide) a été mise en évidence.  
De plus, la fréquence des crises vaso-occlusives a été réduite dans 3 des 4 études évaluant ce critère, le nombre médian est passé de 3 à 0,8 par an dans une étude rétrospective et de 4 à 2 dans une autre étude. De plus, le nombre d'événements a été réduit de 3,1 à 1,2 par an dans une étude prospective.
  - o les données disponibles ne permettaient pas d'évaluer l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans les autres groupes ;
  - o le nombre limité d'enfants inclus dans les études à long terme limitait les conclusions en termes de tolérance à long terme.

L'ensemble de ces études ont été examinées par la Commission de la Transparence lors de l'inscription du dosage à 1000 mg (cf. avis de la Commission de la Transparence du 07 novembre 2007) et sont en faveur de l'efficacité de SIKLOS dans la prévention des crises vaso-occlusives de la drépanocytose.

### **3.2. Autres données**

Les données de suivi d'une cohorte belge ont été fournies uniquement sous forme d'abstract ; elles ne sont donc pas décrites.

Entre le 03 août 2009 et le 09 mars 2011, l'Afssaps a accordé des ATU nominatives à 30 enfants. Il n'y a pas de donnée concernant, l'âge, le poids et les doses prescrites.

### **3.3. Tolérance**

Les effets indésirables sont identiques à ceux du 1000 mg. La réaction indésirable la plus fréquente est une myélosuppression s'accompagnant d'une neutropénie comme manifestation la plus courante. La myélosuppression est un effet toxique dose-limitant de

---

<sup>4</sup> Strouse et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. Pediatrics 2008; 122 (6): 1332-1334.

l'hydroxycarbamide. Lorsque la dose maximale tolérée n'est pas atteinte, une myélotoxicité transitoire apparaît chez moins de 10 % des patients, alors qu'à la dose maximale tolérée plus de 50 % des patients peuvent présenter une myélosuppression réversible. Ces réactions indésirables attendues sont basées sur la pharmacologie de l'hydroxycarbamide. Un ajustement posologique progressif peut permettre de diminuer ces effets. Les réactions indésirables considérées comme ayant au moins une relation possible avec le traitement sont énumérées ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

<b>Infections et infestations</b>	
Fréquence indéterminée :	Infection à Parvovirus B19
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>	
Fréquence indéterminée :	Leucémie et cancers de la peau chez les patients âgés
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique :</b>	
Très fréquent :	Myélosuppression <sup>1</sup> y compris neutropénie ( $< 2,0 \times 10^9/L$ ), réticulopénie ( $< 80 \times 10^9/L$ ), macrocytose <sup>2</sup>
Fréquent :	Thrombopénie ( $< 80 \times 10^9/L$ ), anémie (hémoglobine $< 4,5$ g/dL) <sup>3</sup>
<b>Affections du système nerveux :</b>	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquence indéterminée :	Hémorragies
<b>Affections gastro-intestinales :</b>	
Peu fréquent :	Nausées
Fréquence indéterminée :	Troubles gastro-intestinaux, vomissements, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rare :	Élévation des enzymes hépatiques
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	
Fréquent :	Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale.
Peu fréquent :	Érythème, mélanonychie, alopecie
Rare :	Ulcères de jambe
Fréquence indéterminée :	Sécheresse cutanée
<b>Affections des organes de reproduction et du sein :</b>	
Très rare :	Azoospermie, oligospermie <sup>4</sup>
Fréquence indéterminée :	Aménorrhée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquence indéterminée :	Fièvre
<b>investigations</b>	
Fréquence indéterminée :	Prise de poids <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines suivant l'arrêt de l'hydroxycarbamide.

<sup>2</sup> La macrocytose due à l'hydroxycarbamide n'est pas vitamine B<sub>12</sub> ou acide folique dépendante.

<sup>3</sup> Principalement due à une infection par parvovirus ou à une séquestration splénique.

<sup>4</sup> L'oligospermie et l'azoospermie sont en général réversibles, mais doivent être prises en compte en cas de désir de paternité.

Ces affections sont également associées à la maladie sous-jacente.

<sup>5</sup> Qui peut être un effet de l'amélioration de l'état général.

### 3.4. Conclusion

Par rapport à l'évaluation de 2007 de la spécialité SIKLOS 1000 mg, aucune nouvelle étude clinique évaluant l'efficacité de SIKLOS n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande d'inscription du dosage à 100 mg. La recherche bibliographique a permis d'identifier des essais cliniques versus placebo et des études observationnelles ayant évalué l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez l'adulte et l'enfant. Dans ces études, l'hydroxycarbamide a montré son efficacité pour réduire la fréquence des crises vaso-occlusives, les besoins transfusionnels, la fréquence et la durée des hospitalisations chez les

patients atteints de drépanocytose. De plus, une augmentation de l'hémoglobine foétale a été mise en évidence.

Comme pour le 1000 mg, l'effet indésirable le plus fréquent a été la myélosuppression (neutropénie, thrombopénie). Des troubles cutanés, dont des ulcères de jambe ont été observés. Les inquiétudes portent sur le risque carcinogène à long terme et la fertilité masculine (l'hydroxycarbamide entraînant une oligospermie ou une azoospermie alors que la drépanocytose elle-même entraîne des anomalies de la spermatogenèse).

L'intérêt de ce nouveau dosage est de permettre l'adaptation progressive de la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques de ce produit et de traiter des enfants de faible poids.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le nouveau dosage à 100 mg a pour but de permettre, en complément du dosage à 1000 mg, des adaptations posologiques par paliers recommandées par l'AMM. Il est particulièrement adapté à la prise en charge des patients pédiatriques de plus de 2 ans de faible poids. En conséquence et en conformité à l'avis rendu pour la spécialité SIKLOS 1000 mg comprimé tri-sécable, le service médical rendu par SIKLOS 100 mg est important (cf. avis du 07 novembre 2007).

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence considère que la mise à disposition du nouveau dosage de SIKLOS à 100 mg n'est pas de nature à modifier l'Amélioration du service médical rendu reconnue dans l'avis du 07 novembre 2007.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2</sup>

La drépanocytose est responsable de crises douloureuses vaso-occlusives qui précèdent ou traduisent diverses complications (syndrome thoracique aigu, séquestration splénique, déshydratation, infarctus cérébral, cholécystite, priapisme), d'une susceptibilité aux infections et d'une anémie hémolytique chronique.

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre spécialisé et repose sur des mesures préventives : respect d'une hygiène de vie, hydratation abondante, supplémentation en acide folique, prévention des infections, des complications rénales, hépatiques et des AVC.

La prise en charge inclut également le traitement des crises vaso-occlusives aiguës (oxygénothérapie, hydratation et antalgiques selon l'intensité de la douleur)

Une minorité de patients est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds : transfusion mensuelle, hydroxycarbamide, voire greffe de moelle.

L'hydroxycarbamide n'est recommandée selon la Haute Autorité de Santé que dans les formes graves de drépanocytose avec un retentissement sur la qualité de vie, chez l'enfant de plus de 2 ans (grade B).

En France, ses indications consensuelles chez l'enfant et l'adulte sont :

- la survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées/an ;
- et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus.

Le traitement par hydroxycarbamide nécessite une surveillance hématologique (NFS) rénale et hépatique avant le traitement et régulièrement pendant le traitement.

La mise en route d'un traitement par hydroxycarbamide doit être décidée en concertation avec un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Il est également recommandé d'informer les patients sur les risques d'azoospermie, la nécessité d'une contraception y compris chez les adolescentes et les incertitudes à long terme sur le risque oncogène.

La transfusion occasionnelle ou programmée reste une modalité thérapeutique essentielle.

#### **4.4. Population cible**

Les indications de SIKLOS 100 mg étant identiques à celle du dosage à 1000 mg, la population cible est la même, soit comprise entre 1000 et 1500 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM : prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique.

##### 4.5.1. Conditionnements :

Chez l'adulte : ce dosage est adapté en tant que complément du dosage à 1000 mg pour permettre les adaptations posologiques.

Chez l'enfant : il est adapté aux conditions de prescription.

##### 4.5.2. Taux de remboursement : 65%