



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

07 novembre 2007

SIKLOS 1000 mg, comprimés pelliculés (tri-sécables)

Boîte de 30

Code CIP : 381 019-4

Hydroxycarbamide

Code ATC : L01XX05

Laboratoire ADDMEDICA

Date de l'AMM : 2/07/2007 (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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

hydroxycarbamide

1.2. Originalité

Médicament orphelin. Il s'agit du 1^{er} médicament ayant une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la drépanocytose.

1.3. Indication

SIKLOS est indiqué dans la prévention des crises vaso occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'enfant et l'adulte 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 du patient.

La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg de poids par jour. La dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg de poids par jour. Dans certains cas exceptionnels, une dose maximale de 35 mg/kg de poids /jour peut être justifiée et être administrée sous étroite surveillance hématologique.

La dose de SIKLOS peut être ajustée au poids par palier de 250 mg en utilisant un quart de comprimé.

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), du nombre de 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 250 mg.

Si un patient ne présente toujours pas de réponse à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg de poids /jour) pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par SIKLOS doit 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 réintroduit 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 retentée plus de deux fois.

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

- Neutrophiles < 2000 /mm³
- Plaquettes < 80 000/mm³
- Hémoglobine < 4,5 g/dL
- Réticulocytes < 80 000/mm³ si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dL.

Il existe des données sur le traitement continu par hydroxycarbamide pendant 12 ans chez des enfants et des adolescents et pendant plus de 13 ans chez des adultes atteints de drépanocytose. 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 = 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 (2007)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs

L01 : Antinéoplasiques

L01X : Autres antinéoplasiques

L01XX : Autres antinéoplasiques

L01XX05 : hydroxycarbamide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucune autre spécialité n'a l'AMM dans cette indication.

Toutefois, 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 drépanocytose et a fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2005¹.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

¹ Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent (septembre 2005).

3.1. Efficacité

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.

3.1.1. Chez l'adulte

Le dossier clinique repose sur une étude contrôlée versus placebo et sur huit études ouvertes.

Étude MSH^{2,3}

Étude randomisée, double-aveugle ayant évalué l'efficacité de l'hydroxycarbamide versus placebo dans le traitement de la drépanocytose chez 299 patients.

Critères d'inclusion :

- âge > 18 ans
- patients drépanocytaires homozygotes SS ayant eu au moins 3 crises vaso-occlusives l'année précédant l'inclusion.

Traitements :

Deux cent quatre-vingt dix-neuf (299) patients ont été randomisés et répartis en 2 groupes pour recevoir soit :

- o placebo (n= 147)
- o hydroxycarbamide (n=155) à la dose initiale de 15 mg/kg/jour. La posologie était augmentée de 5 mg/kg/jour toutes les 12 semaines sauf en cas de signe de myélodépression. Dans ce cas, le traitement était arrêté jusqu'au retour à la normale, puis repris à une dose réduite de 2,5 mg/kg/jour.

Durée de traitement prévue : 2 ans

Cependant, le traitement a été prématurément arrêté pour des raisons éthiques au vu des résultats satisfaisants obtenus dans le groupe hydroxycarbamide. La durée moyenne de suivi a donc été de 21 mois.

Critère principal de jugement :

Réduction de la fréquence des crises vaso-occlusives douloureuses définies comme un séjour de plus de 4 heures dans une structure médicale pour douleur drépanocytaire et nécessitant l'administration d'opiacés par voie injectable ou d'AINS. Le syndrome thoracique aigu, le priapisme et la séquestration hépatique ont également été considérés comme des crises vaso-occlusives.

Résultats (analyse en ITT) :

Les patients traités par hydroxycarbamide ont eu significativement moins de crises vaso-occlusives que ceux traités par placebo (2.5/an versus 4.5/an, $p < 0.001$), moins de syndromes thoraciques aigus (25 vs 51, $p < 0.001$) et de recours aux transfusions sanguines (48 vs 73, $p < 0.001$).

Études ouvertes

² Charache S et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anaemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22.

³ Charache S et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent: the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Medicine (Baltimore) 1996;75:300-26.

Les résultats de huit études ouvertes ayant inclus un total de 553 adultes suggèrent l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans le traitement de la drépanocytose.

Ces études, pour la plupart de faible qualité méthodologique (faible effectif, non comparative), ne seront pas décrites. Cependant, les résultats d'une étude de cohorte, rétrospective, ouverte dont l'objectif était de collecter des données de tolérance à long terme chez 123 patients adultes drépanocytaires traités par hydroxycarbamide sous forme de gélules dosées à 500 mg sont présentés ci-après.

La durée moyenne de suivi a été de $4,8 \pm 3,6$ ans. Le traitement par hydroxycarbamide a été maintenu chez 76 % des patients, dont 33 % pendant plus de 5 ans (41 patients) et 9 % pendant plus de 10 ans (11 patients), sans toxicité sérieuse liée à l'hydroxycarbamide.

La dose moyenne d'hydroxycarbamide au début du traitement a été de $16,4 \pm 5,8$ mg/kg/j et de $18,5 \pm 6,3$ mg/kg/j pendant le suivi, environ 2/3 des patients ont reçu un dosage quotidien d'hydroxycarbamide compris entre 15 et 25 mg/kg.

Le nombre de crises vaso-occlusives avec hospitalisation a été réduit, passant de 276 l'année précédant le début du traitement à une moyenne annuelle de 47 sous traitement.

3.1.2. Chez l'enfant et l'adolescent

Une étude versus placebo et 14 études ouvertes ont été présentées.

Étude belge, Ferster 1996⁴

Étude randomisée, cross over, simple aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'hydroxycarbamide versus placebo dans le traitement de la drépanocytose chez 25 enfants et jeunes adultes.

Critères d'inclusion :

- âge compris entre 2 et 22 ans (âge médian : 9 ans)
- drépanocytaires homozygotes (SS) ayant eu au moins 3 crises vaso-occlusives l'année précédant l'inclusion et/ou un antécédent d'AVC avec incompatibilité de traitement par transfusion sanguine ou un antécédent de syndrome thoracique aigu ou de séquestration splénique.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'a pas été effectué.

Traitements :

Chaque patient a reçu le produit actif ou le placebo pendant 6 mois, puis a reçu le traitement opposé pendant les 6 mois suivants.

L'hydroxycarbamide a été administrée à la dose initiale de 20 mg/kg/j. Si, après 2 mois de traitement, l'augmentation de l'Hémoglobine fœtale (HbF) était <2%, la dose de hydroxycarbamide était augmentée à 25 mg/kg/j. En cas de toxicité médullaire la dose initiale était réduite de moitié.

Chaque patient a reçu 1 mg d'acide folique par jour. Les patients d'âge inférieur à 6 ans ont reçu une antibioprofylaxie journalière (pénicilline orale).

Les critères principaux de jugement ont été le nombre d'hospitalisations et le nombre de jours d'hospitalisation.

Le nombre de jours avec douleur qui avait été défini comme un critère d'évaluation n'a pas été analysé. La mesure de l'HbF était effectuée.

⁴ Ferster A et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anaemia: a pediatric clinical trial. Blood 1996;88:1960-4.

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (n=25)

Nombre de crises l'année précédente	
<3	6
3 à 5	15
6 à 9	0
≥ 10	4
Nombre d'hospitalisations l'année précédente	
0	4
1 à 3	14
4 à 5	2
≥ 6	5
Complications drépanocytaires	
Syndrome thoracique aigu	8
Ostéomyélite/ostéonécrose	5
AVC	2
Séquestration splénique	3

Ont été exclus de l'analyse :

- 1 patient inclus à tort (antécédent de 2 crises vaso-occlusives au lieu de 3 défini dans le protocole)
- 3 patients exclus après 4 à 5 mois de traitement en l'absence d'évaluation mensuelle.

Sur les 22 patients analysés,

- le nombre moyen d'hospitalisations ($p = 0.0016$) et la durée moyenne d'hospitalisation ($p = 0.0027$) ont été réduits par l'hydroxycarbamide par rapport au placebo.

Tableau 2 : Nombre d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation

	Hydroxycarbamide	placebo
Nombre d'hospitalisations		
0	16	3
1	2	13
2	3	2
3	0	3
4	1	0
5	0	1
Nombre de jours d'hospitalisations		
0	16	3
1-10	2	13
>10	4	6

- le taux d'HbF n'a pas été augmenté après 6 mois de traitement par hydroxycarbamide (8.1g/dl à l'inclusion à 8.5g/dl après 6 mois de traitement).

A noter que les résultats de cette étude n'ont pas été retenus dans une revue systématique de la littérature Cochrane de 2001⁵, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans le traitement de la drépanocytose, pour les raisons suivantes :

- randomisation imparfaite,
- étude simple aveugle,
- 3 patients ont été exclus de l'analyse après 4 à 5 mois de traitement,
- aucune discussion sur la réalisation de l'analyse des résultats en ITT,
- l'utilisation du cross over qui n'est pas le meilleur schéma d'étude pour évaluer l'efficacité d'un traitement qui modifie l'évolution naturelle de la maladie.

Les résultats de 14 études ouvertes, de faible effectif mais regroupant au total 559 enfants dont 2 suivis de cohorte belge et française ont également été présentées.

La cohorte belge (période de recueil des données : 1993 – janvier 2004), a regroupé 127 enfants drépanocytaires et la cohorte française (période de recueil des données : 1992 – avril 2004), 225 enfants drépanocytaires. Le traitement par l'hydroxycarbamide a été débuté entre 8 mois et 19 ans pour la cohorte belge et entre 17 mois et 19 ans dans la cohorte française.

L'objectif principal de la cohorte belge était d'évaluer l'efficacité du traitement, celui de la cohorte française était d'étudier le profil de tolérance à long terme de l'hydroxycarbamide.

Dans la cohorte belge, la durée moyenne de traitement a été de 3,9 années (de 1 à 8 ans).

Tableau 3 : Nombre d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation dans la cohorte belge

Traitement par hydroxycarbamide	Nombre de patients*	Hospitalisations par patients et par année	Jours d'hospitalisation par patients et par année
Avant	109	3,2 ± 2,7	20,0 ± 17,0
1 an	106	1,3 ± 2,2 °	6,8 ± 14,0 °
2 ans	88	1,6 ± 2,9 °	7,1 ± 12,0 °
3 ans	70	1,1 ± 1,5 °	5,7 ± 8,5 °
4 ans	54	1,3 ± 1,9 °	7,9 ± 11,0 ‡
5 ans	39	1,3 ± 1,5 °	7,7 ± 9,6 ‡
6 ans	32	1,6 ± 1,7 °	10,0 ± 13,0 ‡
7 ans	24	1,0 ± 1,3 °	6,7 ± 8,3 ‡
8 ans	14	0,6 ± 1,2 ‡	3,7 ± 7,0 ‡

* Exclusion des 18 patients pour Doppler transcraniens augmentés

° Changement par rapport à avant traitement, p<0,00 1

‡ Changement par rapport à avant traitement, p<0,05

Dans la cohorte française, la durée de suivi a été comprise entre 0 et 12.7 ans avec une médiane de 3.8 ans. Sur les 225 patients inclus, 59% ont continué à recevoir le traitement. Le traitement a été arrêté sans alternative thérapeutique chez 14 % des patients, 16% ont eu un programme transfusionnel et 4% ont reçu une greffe de moelle osseuse. Deux décès ont été notifiés, l'un après 11 mois de traitement, d'origine cardiaque due à une cardiopathie préexistante et l'autre après greffe de moelle osseuse.

⁵ Jones AP, Davies SC, Olujuhunge A. Hydroxyurea for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art.

Les raisons de l'arrêt du traitement sont regroupées dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Raisons d'arrêt de traitement dans la cohorte française

Sur 225 patients	
Echec	30
Non compliance	17
Hypersplénisme	5
Doppler pathologique	3
Ostéonécrose	3
AVC	2
Rash	2
Vertiges	2
Céphalées	2
Asthénie	1
Azoospermie	1
Ulcère	1
Désir grossesse	1
Grossesse	1
Sténose sylvienne	1
Leucémie	1
Décès	1
Lupus	1
Sarcoïdose	1
Traitement par interféron	1
Inconnue	7

3.2. Tolérance

La tolérance de l'hydroxycarbamide (SIKLOS) a été évaluée dans les deux études versus placebo et dans des études spécifiques rétrospectives de cohorte.

L'effet indésirable le plus fréquent de l'hydroxycarbamide a été la myélosuppression s'accompagnant le plus souvent de neutropénie. Il s'agit d'un effet dose-dépendant. Un ajustement posologique progressif peut permettre de réduire cet effet. Des troubles cutanés, dont des ulcères de jambe ont été observés. Les inquiétudes portent sur la fertilité masculine : l'hydroxycarbamide entraîne en effet, une oligospermie ou une azoospermie alors que la drépanocytose elle-même entraîne des anomalies de la spermatogenèse.

A noter que la commercialisation de SIKLOS est conditionnée par un plan de gestion de risque qui intègre le suivi des effets myélosuppresseurs, du risque carcinogène à long terme et des effets sur la fertilité par inhibition de la spermatogenèse.

Les réactions indésirables considérées comme ayant au moins une relation possible avec le traitement sont énumérées ci-dessous. Les fréquences sont définies comme très fréquentes ($\geq 1/10$) ; fréquentes ($> 1/100, < 1/10$) ; peu fréquentes ($> 1/1000, < 1/100$) ; rares ($> 1/10000, < 1/1000$) ; très rares ($< 1/10000$) ; indéterminées (sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

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

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

² La macrocytose due à l'hydroxycarbamide n'est pas vitamine B₁₂ ou acide folique dépendante.

³ Principalement due à une infection par parvovirus ou à une séquestration splénique.

⁴ 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.

⁵ Qui peut être un effet de l'amélioration de l'état général.

3.3. Conclusion

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 spermatogénèse).

4.1. Service médical rendu

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une anomalie de structure de l'hémoglobine qui aboutit à la formation d'hémoglobine S (HbS).

Elle associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, liées :

- à l'anémie hémolytique chronique ;
- aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- à la susceptibilité extrême à l'infection, avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints.

Les formes sévères entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie et mettent en jeu le pronostic vital des patients.

SIKLOS (hydroxycarbamide) est un médicament à visée symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

La drépanocytose symptomatique est une maladie dont les formes sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Toutefois, les patients relevant de l'indication représentent en France, un fardeau de santé publique faible, du fait de leur nombre assez restreint.

L'émergence de médicaments orphelins étant considéré comme une priorité identifiée (GTNDO⁶, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques habituellement utilisées**, un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est attendu pour la spécialité SIKLOS (même si l'utilisation de l'hydroxycarbamide chez l'enfant devrait toutefois être facilitée par la mise à disposition de cette forme en comprimés sécables).

Ainsi, la spécialité SIKLOS devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Les alternatives à l'hydroxycarbamide sont constituées par la transfusion et la greffe de moelle osseuse.

Le service médical rendu par SIKLOS dans cette indication est important.

⁶ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

** Transfusion, greffe de moelle/cellules souches, hydroxycarbamide (HYDREA) utilisée hors AMM en France dans cette indication (mais recommandée)

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données disponibles^{2,3,4} montrent l'efficacité de l'hydroxycarbamide dans la prise en charge de la drépanocytose symptomatique. SIKLOS, spécialité à base d'hydroxycarbamide a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec cette spécialité.

La Commission de la Transparence attire l'attention sur le fait qu'il existe une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée depuis 1969 sous le nom d'HYDREA, utilisée hors AMM depuis plus de 10 ans dans cette indication.

Par conséquent, la Commission considère que SIKLOS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'utilisation hors AMM de l'hydroxycarbamide (HYDREA).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

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

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 ne doit être proposée qu'à des patients ayant une drépanocytose sévère avec un retentissement sur la qualité de vie. En effet, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, l'hydroxycarbamide, à la posologie initiale de 10 à 15 mg/kg/jour, n'est recommandée que dans les formes graves de drépanocytose, 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 étroite surveillance clinique. L'état hématologique du patient ainsi que les fonctions rénale et hépatique doivent être évalués avant le traitement et régulièrement pendant le traitement.

Il est recommandé de discuter la mise en route d'un traitement par hydroxycarbamide 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 pour les adolescentes et les incertitudes à long terme de ce traitement, notamment sur l'oncogénèse.

La transfusion occasionnelle ou programmée reste une modalité thérapeutique essentielle.

4.4. Population cible

En France, le dépistage néonatal pour les groupes à risque d'hémoglobinopathies a été généralisé à partir de 2000.

La population française atteinte de drépanocytose serait comprise entre 8 000 et 10 000 personnes en 2007 (prévalence de 1,3 à 1,7 pour 10 000 habitants). Parmi ces patients drépanocytaires, on estime que seuls 5 à 10% auront des crises vaso-occlusives fréquentes (avis d'expert). En conséquence, la population cible de SIKLOS serait 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.

4.5.1. Conditionnement :

Chez l'adulte : il est adapté aux conditions de prescription

Chez l'enfant : la posologie minimale qui peut être administrée grâce à la présentation en comprimé tri-sécable est de 250 mg. Cette présentation ne permet pas l'adaptation posologique chez les enfants de moins de 17 kg. La commission note toutefois qu'une forme comprimé à 100 mg est en cours de développement et fera l'objet d'un dépôt à l'AMM fin 2009.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%