



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

01 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite, pour une durée limitée, conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

**HYDREA 500 mg, gélule**  
**Boite de 20 gélules (305 126-8)**

**Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB**

hydroxycarbamide

Date de l'AMM : Visa le 13/11/1968, validation le 08/12/1997

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

hydroxycarbamide

### 1.2. Indications

- leucémies myéloïdes chroniques
- polyglobulie primitive
- thrombocytémie essentielle
- splénomégalie myéloïde, myélofibroses

### 1.3. Posologie

#### Leucémie myéloïde chronique

- traitement d'attaque : 30 à 50 mg/kg/24 heures.
- traitement d'entretien : 15 à 30 mg/kg/ 24 heures.

#### Splénomégalie myéloïde

- 5 à 15 mg par kg et par 24 heures.

#### Thrombocytémie essentielle

- dose d'attaque : 15 à 30 mg/kg/24 heures.
- dose d'entretien : 10 à 20 mg/kg/ 24 heures.

#### Polyglobulie primitive

- dose d'attaque : 15 à 20 mg/kg/24 heures.
- dose d'entretien : 10 mg/kg/24 heures.

Enfants : dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de recommander une posologie particulière pour l'utilisation pédiatrique de HYDREA.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 14 février 2001-Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

### 3.1. Classement ATC

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS  
L01 : ANTINEOPLASIQUES  
L01X : AUTRES ANTINEOPLASIQUES  
L01XX : AUTRES ANTINEOPLASIQUES  
L01XX05 : Hydroxycarbamide

### 3.2. Médicaments à même visée thérapeutique

#### 3.2.1 - LMC

- Voie orale  
MYLERAN 2 mg (busulfan)  
PURINETHOL 50 mg (Mercatopurine)  
GLIVEC 100 mg (Imatinib)
- Voie parentérale  
ROFERON A ; INTRONA (Interférons alpha)

#### 3.2.2 - Polyglobulie primitive

VERCYTE (Pipobroman)  
Phosphore 32 radioactif (préparation magistrale)

#### 3.2.3 - Thrombocytémie essentielle

XAGRID (Anagrélide)  
Phosphore 32 radioactif (préparation magistrale)

#### 3.2.4 - Splénomégalie myéloïde

Néant

<b>4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</b>
---

Selon le laboratoire, cette spécialité n'a pas fait l'objet de publication récente concernant son efficacité dans les indications thérapeutiques de son AMM. Par conséquent, aucune étude clinique n'a été fournie au dossier.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005), cette spécialité est prescrite majoritairement chez les patients âgés de plus de 70 ans (79.1%) et dans plus de la moitié des cas ce sont des femmes (59.5%).

La durée de prescription est d'un mois dans 74.3% des cas.

HYDREA est prescrite dans :

- 34.5% des cas dans le traitement « d'autres tumeurs des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés »
- 21.5% des cas dans le traitement de « polyglobulie essentielle »
- 21.1% des cas dans le traitement « d'autres maladies du sang et des organes hématopoïétiques »

## 6 SERVICE MEDICAL RENDU ET RECOMMANDATIONS

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Caractère habituel de gravité

#### **LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC) :**

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif monoclonal dû à la transformation d'une cellule souche pluripotente. En dehors de la splénomégalie associée à d'éventuels signes généraux, les caractéristiques cliniques sont peu spécifiques.

Classiquement, la LMC évolue en 3 phases successives: la phase chronique (ou myélocytaire), la phase d'accélération et une phase de transformation aiguë constamment fatale.

La mortalité initiale est de l'ordre de 20 à 40%.

#### **POLYGLOBULIE PRIMITIVE ou maladie de Vaquez:**

C'est une maladie primitive acquise, d'origine clonale, faisant partie des syndromes myéloprolifératifs.

Elle est caractérisée par une polyglobulie et, souvent, une thrombocytose et /ou une hyperleucocytose.

La maladie débute en moyenne après 60 ans.

C'est une maladie chronique, non curable.

Les complications sont de 2 types : les complications vasculaires ( thromboses, rares hémorragies) liées à l'absence de contrôle efficace de la polyglobulie et les complications hématologiques (myélofibrose secondaire, transformation leucémique) liées en partie au traitement.

#### **THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE<sup>1</sup> :**

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif fréquent pouvant rester longtemps asymptomatique. Une fois que les causes réactionnelles d'hyperplaquettose ont été éliminées, son diagnostic précis requiert des examens hématologiques spécialisés.

La gravité de la maladie repose non pas sur une diminution marquée de l'espérance de vie, mais la survenue de complications thrombotiques ou hémorragiques parfois responsables du décès ou pouvant laisser de lourdes séquelles.

A long terme, il existe un risque d'évolution de la maladie vers une myélofibrose ou une leucémie aiguë, sur lequel peut influencer le choix thérapeutique.

<sup>1</sup> Kiladjian. Diagnostic et traitement de la thrombocytémie primitive. La revue du Praticien 2005 ; 55 :1671-78

## **SPLENOMEGALIE MYELOÏDE :**

Encore appelée myélofibrose primitive, elle est caractérisée par une fibrose ou sclérose de la moelle osseuse qui est secondaire à la prolifération de mégacaryocytes.

La splénomégalie myéloïde<sup>2</sup> est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs. L'âge moyen de diagnostic se situe entre 60 et 65 ans avec un sexe ratio équilibré. L'évolution est très variable, avec une médiane de survie de 40 à 60 mois.

### Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

## **LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE:**

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission hématologique avec si possible rémission cytogénétique.

Le traitement est basé sur l'utilisation :

- D'hydroxyurée ou cytarabine (HYDREA ou ARACYTINE)
- d'interféron alpha (IFN alpha)
- d'allogreffe (patients de moins de 50 ans). Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la greffe est faite en phase chronique.
- d'autogreffe,
- et de l'utilisation de GLIVEC (dans la LMC Ph+)

La démonstration de l'effet synergique de l'IFN alpha et l'aracytine par le groupe LMC en France a représenté, jusqu'à l'introduction de l'imatinib (GLIVEC), le traitement standard hors greffe.

Actuellement, l'imatinib représente le traitement de première intention chez la grande majorité des patients. En cas de résistance ou de non réponse à l'augmentation des doses de l'imatinib, une association avec l'aracytine, l'IFN alpha ou l'hydroxyurée est proposée, en attendant de déterminer la possibilité de réaliser une allogreffe.

En phase blastique, les chimiothérapies standards associent la vincristine à la prédnisone ou utilise l'imatinib depuis sa mise sur le marché.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, HYDREA garde encore une place dans le traitement des LMC, en début de traitement ou en cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib.

## **POLYGLOBULIE PRIMITIVE<sup>3</sup> :**

Le but du traitement est double :

- corriger l'excès d'hématocrite et de plaquette pour réduire le risque vasculaire.
- limiter l'emploi des traitements favorisant la transformation leucémique.

Les saignées restent le traitement de référence d'urgence de la maladie de Vaquez, pour abaisser rapidement l'hématocrite lors de la découverte de la maladie.

Le phosphore radioactif (isotope 32) n'est presque plus utilisé, sauf à titre exceptionnel, à cause de son fort potentiel leucémogène. Il est réservé aux personnes âgées dont l'espérance de vie est faible.

L'hydroxyurée est la chimiothérapie la plus courante dans la polyglobulie. Le pipobroman est également utilisé.

## **THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE<sup>4</sup> :**

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la maladie. L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie en diminuant le risque de thrombose et/ou d'hémorragie, et en réduisant le risque d'évolution hématologique vers une myélofibrose, une myélodysplasie ou une leucémie aiguë.

---

<sup>2</sup> Duprez, Demory. Diagnostic et traitement de la splénomégalie myéloïde. La revue du Praticien 2005 ; 55 :1680-85

<sup>3</sup> Rain. Maladie de Vaquez. La revue du Praticien 2005 ; 55 : 1659-68.

<sup>4</sup> Kiladjian. Diagnostic et traitement de la thrombocytémie primitive. La revue du Praticien 2005 ; 55 :1671-78

Un traitement cytoréducteur est indispensable chez les patients qui ont soit un âge supérieur à 60 ans, soit un antécédent vasculaire, soit une concentration plaquettaire  $>1500.10^9/L$ .

L'hydroxyurée reste le traitement de référence international actuel.

Le pipobroman peut être aussi employé. L'anagrélide a obtenu récemment une AMM dans les thrombocytémies primitives en cas d'inefficacité ou d'intolérance au traitement suivi par le patient (en seconde intention).

### **SPLENOMEGALIE MYELOÏDE<sup>5</sup> :**

Le traitement est resté pendant longtemps purement symptomatique (correction des éventuelles carences et surtout transfusions).

De plus aucune étude n'a démontré à ce jour d'amélioration de la survie avec le traitement, qu'il soit médical ou chirurgical, en dehors de l'allogreffe de la moelle osseuse, seule thérapeutique réellement curative.

Les traitements conventionnels sont palliatifs. La chimiothérapie orale est basée surtout sur l'hydroxyurée.

L'androgénothérapie, et notamment le danazol peut améliorer les cytopénies.

La corticothérapie est d'efficacité plus rapide sur les cytopénies.

La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies sévères, après échec du traitement médical.

La radiothérapie splénique palliative à peut être utilisée lorsque la chirurgie est contre indiquée.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitement palliatif de ces affections, son efficacité est établie.

Compte tenu de l'expertise de l'INCa, HYDREA garde une place majeure dans le traitement de la polyglobulie primitive, la thrombocytémie essentielle, et la splénomégalie myéloïde.

Dans la LMC, cette spécialité garde encore une place en début de traitement ou en cas d'échec ou d'intolérance à l'imatinib.

Les effets indésirables sont principalement hématologiques (leuconéutropénie, anémie), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, stomatite..), cutanés (prurit, rash maculopapuleux, érythèmes, hyperpigmentation, ulcérations cutanées...), neurologiques et rénaux.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

### Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par cette spécialité dans l'ensemble de ses indications est important.

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

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100%

---

<sup>5</sup> Duprez, Demory. Diagnostic et traitement de la splénomégalie myéloïde. La revue du Praticien 2005 ; 55 :1680-85