



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 mars 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 30 mai 2018.*

hydroxycarbamide

SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé sécable

B/60 (CIP : 34009 415 805 7 4)

SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 381 019 4 2)

Laboratoire ADDMEDICA

Code ATC	L01XX05 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé sécable: 28/02/2011 (procédure centralisée) SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé sécable : 29/06/2007 (procédure centralisée) Rectificatif AMM du 23 avril 2014 : modifications des rubriques 4.6 et 4.8 du RCP ; Rectificatif AMM du 24 avril 2017 (renouvellement de l'AMM): modifications des rubriques 4.2, 4.6, 4.7 et 4.8 du RCP.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription initiale hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie et en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX05 hydroxycarbamide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 21/09/2012 (JO du 25/09/2012).

Dans son avis d'inscription du 07/11/2007, la Commission a considéré que le SMR de SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé était important dans l'indication de son AMM.

Dans son avis d'inscription du 25/05/2011, en conformité avec son avis rendu pour SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé, la Commission a considéré que le SMR de SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé était important dans l'indication de son AMM.

A l'occasion du renouvellement de l'inscription, le laboratoire ne sollicite pas de modification du SMR des spécialités SIKLOS mais souhaite que leur population cible soit modifiée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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. »

03.2 Posologie

« 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 du RCP). »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication de l'AMM et réalisées aux posologies recommandées.

04.1 Efficacité

Données observationnelles issues de l'étude de cohorte ESCORT-HU :

Pour rappel le plan de gestion des risques de SIKLOS (hydroxycarbamide) comporte une étude de cohorte européenne (ESCORT-HU) demandée par l'EMA, multicentrique, prospective, non interventionnelle, chez les patients drépanocytaires âgés de plus de 2 ans, traités par SIKLOS et suivis pendant 2 ans minimum, ayant pour objectif de colliger les données de tolérance à long terme sur l'utilisation de l'hydroxycarbamide. Cette étude a débutée en janvier 2009 et est toujours en cours (fin de l'étude prévue pour janvier 2019). Au total 51 centres participent dans 3 pays (Allemagne, France, Grèce).

Une analyse ancillaire (non publiée) a été réalisée à la demande de la FDA chez les patients pédiatriques (< 18 ans) de l'étude. Au 1^{er} juin 2016, l'étude a inclus 39% (405/1025) de patients âgés de moins de 18 ans au moment de l'instauration du traitement par SIKLOS, dont 23% (233/1025) naïfs d'hydroxycarbamide avant l'inclusion dans la cohorte. Au cours de l'année précédant l'inclusion, des crises douloureuses d'une durée supérieure à 48h avaient été rapportés chez 58% des patients pédiatriques de la cohorte (avec un nombre médian de 2 crises) et un syndrome thoracique aigu chez 17,9% (avec un nombre médian de 1 épisode). L'analyse a suggéré une diminution du nombre de crises vaso-occlusives douloureuses par an entre avant l'instauration et dans les 12 mois qui ont suivis (N=120 patients ; différence absolue de -1,35 ± 2,15 crises). Le nombre de patients rapportant au moins un épisode de syndrome thoracique aigu est passé de 29/123 (23,6%) patients avant l'instauration à 7/123 (5,7%) patients à 12 mois.

L'analyse a également suggéré une augmentation des taux d'hémoglobine fœtale (HbF) entre avant et 6 mois au minimum après l'instauration de SIKLOS (N=47 patients ; différence absolue de 8,01 ± 8,38%).

► Au total, aucune nouvelle donnée susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été déposée par le laboratoire.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance suivantes :

Cinq PSUR couvrant la période du 29 juin 2011 au 28 juin 2016) ;

Des données de tolérance issues de l'étude de cohorte ESCORT-HU (analyse intermédiaire pour la période allant de janvier 2009 à juin 2016) :

Les caractéristiques des patients et les principales données de tolérance dans l'étude ESCORT-HU sont rapportées ci-après :

Caractéristiques des patients

Au 1^{er} juin 2016, 1 025 patients ont été inclus dans la cohorte, soit environ la moitié du nombre initialement prévu au départ (2 000 patients). Les patients ont été inclus en France pour 75% d'entre eux. L'âge moyen des patients était de 22 ans à l'inclusion (patients âgés de moins de 18 ans pour 39% d'entre eux et âgés de 2 et 10 ans pour 25% d'entre eux). Au cours de l'année précédant l'inclusion, des crises douloureuses d'une durée supérieure à 48h et/ou un syndrome thoracique aigu avaient été rapportés chez 83% des patients de la cohorte.

Tolérance

Un total de 574/1 025 patients (56%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été les troubles du système sanguin et lymphatique (chez 9,6% des patients) comme une neutropénie (5,4%), une anémie (5,1%) ou une thrombocytopénie (3,9%), ainsi que les troubles cutanés (sécheresse cutanée, réaction cutanée, alopecie, pigmentation de la peau ou des ongles). L'incidence des EI graves a été de 13%. Un risque plus important de neutropénie a été observé chez les enfants âgés de moins de 16 ans.

Au total, aucun événement nouveau inattendu n'a été rapporté dans l'étude ESCORT-HU.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment :

- Section 4.6 :
 - o Ajout d'une recommandation d'arrêter le traitement pour les hommes et les femmes 3 à 6 mois avant une grossesse ;
 - o Ajout des résultats d'une analyse rétrospective portant sur une cohorte de 123 patients adultes traités par hydroxycarbamide pour laquelle 23 grossesses ont été rapportées (pas d'effet délétère sur la grossesse observé dans cette cohorte) ;
 - o Modification de la fréquence des oligospermie / azoospermie réversibles (de « rare » à « très fréquent »).
- Section 4.7
 - o Ajout de la phrase « SIKLOS a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ».
- Section 4.8 :
 - o Modification de la fréquence de l'oligospermie et l'azoospermie de « Très rare » à « Très fréquent ».

Par ailleurs, les comprimés à 100 mg sont maintenant sécables en deux parties égales.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de SIKLOS est estimé à 789.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de MedicAM 2017 (Assurance Maladie), 24 612 boîtes de SIKLOS 1000 mg et 13 723 boîtes de SIKLOS 100 mg ont été délivrées en pharmacie de ville en 2017, majoritairement sur prescription hospitalière.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins élaborés en 2010 ont été mis à jour en janvier 2014 suite à l'obtention d'une AMM pour la spécialité SIKLOS 100 mg¹. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 7 novembre 2007 et le 25 mai 2011, la place de SIKLOS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 07/11/2007 et 25/05/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- La drépanocytose est une maladie d'évolution très variable. Les complications entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie et sont susceptibles de menacer le pronostic vital.
- SIKLOS (hydroxycarbamide) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans la prévention des épisodes vaso-occlusifs récidivants chez les patients drépanocytaires symptomatiques (enfant à partir de 2 ans, adolescent et adulte).
- Les alternatives à l'hydroxycarbamide sont : la transfusion et la greffe de moelle osseuse.
- SIKLOS est un traitement préventif, de première intention.

■ Intérêt en termes de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : SIKLOS est susceptible d'avoir un impact de santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIKLOS reste important dans l'indication de l'AMM.

¹ HAS, PNDS - ALD 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, Janvier 2010. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf

05.2 Population cible

La population cible de SIKLOS comprend les patients drépanocytaires symptomatiques ayant des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu (en particulier en cas de survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus)^{1,2}.

L'estimation précise de la prévalence de la drépanocytose en France n'est pas disponible.

Etant donné que SIKLOS est destiné au traitement des drépanocytoses sévères, la prévalence peut être approchée à partir des chiffres de l'ALD : « syndromes drépanocytaires majeurs ».

En 2016, 12 610 personnes ont été prises en charge au titre du dispositif des affections de longue durée (ALD) pour un syndrome drépanocytaire (ALD 10), soit une prévalence de 2,1 pour 10 000 personne en France)³. Cependant, une sous-estimation ne peut être exclue (non renouvellement de l'ALD pour les enfants non symptomatiques, patients bénéficiant de la CMU et adultes peu symptomatiques, refus de l'ALD).

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 14 330 le nombre de personnes atteintes de syndromes drépanocytaires majeurs en 2016.

La proportion de patients ayant plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an peut être approchées à partir de deux sources :

- une étude de cohorte rétrospective française⁴ dans laquelle la proportion de patients nés entre 1995 et 2009 ayant des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes a été estimée à 13,9% (17,6% avant 2006 et 7,2% après 2006 soit à compter de la mise à disposition des recommandations HAS de prise en charge de la drépanocytose),
- les données du PMSI de 2016 portant sur les patients avec un diagnostic principal ou relié de drépanocytose ayant eu au moins 3 hospitalisations par an : 1343/8081 patients soit 17%,

En conséquence, la population cible de SIKLOS serait comprise entre 2 000 et 2 500 patients, selon le chiffre considéré.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de SIKLOS serait au maximum de 2 500 patients.

05.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

² Avis de la Commission de la Transparence SIKLOS du 07/11/2007.

³ Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge pour affection de longue durée pour le régime général en 2016. Données disponibles en ligne sur le site de l'Assurance Maladie (consulté le 16/01/2018) : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

⁴ Couque N, Girard D, Ducrocq R et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *Br J Haematol* 2016 ; 173 :927-37.