



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

hydroxycarbamide
XROMI 100 mg/mL, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à SIKLOS (hydroxycarbamide).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les complications aiguës telles que notamment crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, priapisme et accidents vasculaires cérébraux constituent des urgences thérapeutiques.

Les traitements de fond actuellement disponibles traitent l'anémie (transfusions sanguines) et permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels). Ces traitements sont réservés à certains patients sur avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule approche thérapeutique curatrice. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'hydroxycarbamide est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.

Place du médicament

Au même titre que SIKLOS comprimé pelliculé sécable (hydroxycarbamide), XROMI solution buvable (hydroxycarbamide) a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement préventif des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, telle que préconisée dans les recommandations en vigueur. Il convient de s'assurer de la bonne observance du traitement.

► Recommandations particulières

La présence de 2 seringues doseuses (une seringue rouge graduée de 3 mL et une seringue blanche graduée de 12 mL) pour mesurer avec précision la dose prescrite de la solution buvable nécessite une vigilance des professionnels de santé et des patients. Le professionnel de santé doit conseiller au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré, ceci dans l'objectif de minimiser le risque d'erreur.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	XROMI est indiqué pour la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - de l'efficacité bien établie de l'hydroxycarbamide dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose avec un profil de tolérance connu, Mais tenant compte : - des données d'efficacité et de tolérance fournies à l'appui de la demande d'inscription de XROMI (hydroxycarbamide) reposant uniquement sur des études bibliographiques, - de l'absence d'étude clinique réalisée avec la solution buvable XROMI (hydroxycarbamide) et notamment de l'absence de donnée fournie étayant un éventuel avantage en termes d'acceptabilité, d'observance ou de qualité de vie, de la solution buvable XROMI (hydroxycarbamide) par rapport aux comprimés de SIKLOS (hydroxycarbamide), qui peuvent être désagregés dans un peu d'eau et mélangés à un peu de sirop ou de nourriture pour en masquer l'amertume chez l'enfant et le patient dysphagique, la Commission de la Transparence considère que XROMI (hydroxycarbamide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SIKLOS (hydroxycarbamide).
ISP	XROMI (hydroxycarbamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au même titre que SIKLOS comprimé pelliculé sécable (hydroxycarbamide), XROMI solution buvable (hydroxycarbamide) a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement préventif des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, telle que préconisée dans les recommandations en vigueur. Il convient de s'assurer de la bonne observance du traitement.
Population cible	La population cible est estimée entre 2 500 et 2 720 patients.
Recommandations	► Conditionnements Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, la Commission attire l'attention des professionnels de santé et des patients sur la présence de 2 seringues doseuses (une seringue rouge graduée de 3 mL et une seringue blanche graduée de 12 mL) pour mesurer avec précision la dose prescrite de la solution buvable. Le professionnel de santé doit conseiller au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré, ceci dans l'objectif de minimiser le risque d'erreur.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de XROMI, 100 mg/mL solution buvable (hydroxycarbamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans ».

XROMI (hydroxycarbamide) a obtenu l'AMM le 1^{er} juillet 2019. Il s'agit d'un médicament hybride¹ dont le médicament de référence est HYDREA 500 mg (hydroxycarbamide), gélule indiqué en oncologie², ne disposant pas d'AMM en France dans la drépanocytose. La spécialité HYDREA (hydroxycarbamide) a été utilisé hors AMM dans la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent³. A noter qu'une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide : SIKLOS sous forme de comprimé dosé à 100 mg et 1000 mg est indiquée 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 atteint de drépanocytose symptomatique (Avis de la Commission du 7/11/2007 pour le dosage 1 000 mg: SMR important, ASMR IV par rapport à l'utilisation hors AMM de l'hydroxycarbamide (HYDREA)), Avis de la Commission du 27/05/2011 pour le dosage à 100 mg : SMR important, ASMR IV).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans.

03 POSOLOGIE

Le traitement par hydroxycarbamide doit être supervisé par un médecin ou d'autres professionnels de santé expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de drépanocytose.

La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient (en kg).

La dose initiale habituelle d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg/jour et la dose d'entretien habituelle est comprise entre 20 et 25 mg/kg. La dose maximale est de 35 mg/kg/jour. Un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois suivant le début du traitement.

Si l'augmentation de la dose est justifiée en fonction des résultats cliniques et de laboratoire, les mesures suivantes doivent être prises :

- la dose doit être augmentée par paliers de 5 mg/kg/jour toutes les 8 semaines ;
- l'augmentation de la dose doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une myélosuppression légère (nombre absolu de neutrophiles compris entre 2 000/ μ L et 4 000/ μ L), jusqu'à un maximum de 35 mg/kg/jour ;
- un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes doit être réalisé au moins toutes les 4 semaines lors de l'adaptation de la posologie.

Une fois la dose maximale tolérée établie, le contrôle de la sécurité en laboratoire doit comprendre un hémogramme complet avec formule leucocytaire et numération des réticulocytes et des plaquettes tous les 2 à 3 mois.

Les taux de globules rouges (GR), le volume globulaire moyen (VGM) et les taux d'hémoglobine fœtale (HbF) doivent être contrôlés afin de relever des signes de réponse constante ou progressive

¹ Défini à l'Article 10(3) de la Directive 2001/83/CE.

² Leucémies myéloïdes chroniques. Polyglobulie primitive. Thrombocytemie essentielle. Splénomégalie myéloïde, myélofibroses. SMR important - Avis du 6/07/2016

³ HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Septembre 2005.

en laboratoire. Toutefois, l'absence d'augmentation du VGM, des taux d'HbF ou des deux ne constitue pas une indication d'interrompre le traitement si le patient répond cliniquement (p. ex. diminution de la fréquence des douleurs ou hospitalisation).

Une réponse clinique au traitement par hydroxycarbamide peut prendre de 3 à 6 mois et, par conséquent, un essai de 6 mois sur la dose maximale tolérée est nécessaire avant d'envisager d'interrompre le traitement pour cause d'échec thérapeutique (que ce soit en raison d'un manque d'observance ou d'une absence de réponse au traitement).

Populations spécifiques :

Personnes âgées

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets myélosuppresseurs de l'hydroxycarbamide et peuvent nécessiter une posologie plus faible.

Insuffisance rénale

Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, il convient d'envisager de diminuer la posologie de l'hydroxycarbamide chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine (CrCl) ≤ 60 mL/min, la dose initiale d'hydroxycarbamide doit être diminuée de 50 %. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients (voir rubrique 4.4). L'hydroxycarbamide ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{CrCl} < 30$ mL/min) (voir rubriques 4.3, 4.4, et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée à l'appui d'adaptations posologiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, l'hydroxycarbamide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Enfants de moins de 2 ans

La sécurité et l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les enfants de la naissance à 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 BESOIN MEDICAL

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive par mutation du gène de la β globine^{4,5}. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives et d'une hémolyse chronique avec anémie de degré variable.

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 ou S/ β^+ thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 thalassémies. Ces syndromes affectent principalement les populations d'Afrique sub-saharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord.

La confirmation du diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée à distance d'une transfusion et selon les recommandations de la société française de biologie clinique. Elle confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes). Le taux d'HbF résiduelle a une incidence sur la fréquence des crises.

Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques. Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique. Un dépistage néonatal ciblé a été mis en place en France depuis l'année 2000. Un conseil génétique est utile et doit être proposé aux couples à risque.

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène

⁴ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

⁵ HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections. Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds : transfusion mensuelle, hydroxycarbamide, voire greffe de cellules souches hématopoïétiques qui est actuellement la seule approche thérapeutique curatrice, réservée aux formes graves, et généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 grandes complications nécessitant une prise en charge en urgence, à savoir la crise douloureuse vaso-occlusive, la fièvre, et l'anémie aiguë. A l'âge adulte, la symptomatologie est représentée essentiellement par les crises douloureuses vaso-occlusives et l'anémie par érythroblastopénie et/ou hyperhémolyse.

L'hydroxycarbamide n'est pas recommandé dans le traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive⁴. Selon les recommandations de la HAS⁴, l'hydroxycarbamide est préconisé en cas de survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de 2 syndromes thoraciques aigus. Ce traitement est proposé aux patients ayant d'une anémie sévère (Hb < 6 g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).

En cas de non-réponse (absence de diminution des crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse. Si aucune amélioration clinique n'est observée après 6 à 9 mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement.

Les patients adultes⁵, porteurs d'une drépanocytose homozygote SS ou d'une forme hétérozygote composite Sβ⁰thalassémie avec un des 2 critères suivants : 3 hospitalisations dans l'année pour CVO ou STA grave/récurrence d'un STA peuvent relever d'un traitement par hydroxycarbamide.

Une anémie chronique profonde symptomatique ou associée à une atteinte viscérale notamment rénale ou cardiaque peut justifier un traitement par hydroxycarbamide (hors AMM) après avoir éliminé une cause curable. L'hydroxycarbamide est réservé aux patients ayant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère.

L'hydroxycarbamide n'est qu'exceptionnellement indiqué chez les patients porteurs d'une forme hétérozygote composite SC ou Sβ⁺thalassémie dont les symptômes sont souvent en rapport avec une hyperviscosité en raison d'une concentration basale élevée en hémoglobine. Cette hyperviscosité pourrait être aggravée par l'hydroxycarbamide qui induit fréquemment une augmentation de l'hémoglobine chez les patients drépanocytaires.

La spécialité HYDREA (hydroxycarbamide), initialement seule spécialité disponible dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses³, ne dispose pas d'une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose. La spécialité SIKLOS en comprimés pelliculés sécables dosés à 100 mg et 1000 mg⁶ (hydroxycarbamide) a une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique.

Dans la prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes, le besoin médical en hydroxycarbamide est actuellement couvert par l'alternative disponible SIKLOS (hydroxycarbamide) ayant l'AMM dans cette indication. Il persiste un besoin médical à disposer de molécules efficaces, bien tolérées, facilitant l'observance et améliorant la qualité de vie des patients.

⁶ Le comprimé pelliculé à 100 mg peut être divisé en 2 parts égales de 50 mg d'hydroxycarbamide. Le comprimé pelliculé à 1000 mg peut être divisé en 4 parts égales de 250 mg d'hydroxycarbamide. Pour les patients n'étant pas en mesure d'avaler les comprimés, il est possible de les désagréger immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau. On pourra y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de XROMI (hydroxycarbamide) sont les thérapeutiques indiquées en prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SIKLOS 100 mg et 1000 mg, comprimé pelliculé sécable (Hydroxycarbamide) <i>Addmedica</i>	Oui	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.	RI	30/05/2018	Important	-	Oui
			Inscription	07/11/2007 27/05/2011	Important	IV (mineure)	Oui

Avant la mise sur le marché de SIKLOS (hydroxycarbamide), la spécialité HYDREA (hydroxycarbamide) était utilisée hors AMM et recommandée³. Actuellement, compte tenu de la mise à disposition de SIKLOS (hydroxycarbamide) ayant une AMM, elle n'est plus retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements de fond, tels que la transfusion et la greffe de moelle osseuse sont proposés aux patients drépanocytaires avec des complications fréquentes et graves. Leur choix dépendra de l'indication, des possibilités transfusionnelles et des difficultés de voie d'abord veineuse.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XROMI (hydroxycarbamide) sont les spécialités SIKLOS (hydroxycarbamide).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité XROMI (hydroxycarbamide) ne dispose pas d'une AMM aux USA.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	Non	
Belgique	Non	
Espagne	Non	
Italie	Non	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de XROMI (hydroxycarbamide) médicament hybride¹ ayant comme produit de référence⁷ HYDREA 500 mg, gélule repose sur les études cliniques suivantes :

- Une étude de bioéquivalence⁸ réalisée chez des adultes sains a comparé XROMI (hydroxycarbamide) au produit de référence HYDREA 500 mg, gélules⁹. Les résultats de cette étude de phase I ne sont pas présentés dans le présent avis.
- 4 études cliniques :
 - l'étude MSH¹⁰ versus placebo réalisée chez l'adulte (étude évaluée par la Commission dans l'avis SIKLOS du 7/11/2007),
 - Ferster et al 1996¹¹ versus placebo réalisée chez des patients âgés de 2 ans à 22 ans (étude évaluée par la Commission dans l'avis SIKLOS du 7/11/2007),
 - l'étude Jain et al 2012¹² versus placebo réalisée chez des patients de 2 ans à 18 ans en Inde. Cette étude a été réalisée à dose fixe de 10mg/kg/jour d'hydroxycarbamide, soit une posologie hors AMM. Elle n'est donc pas retenue.
 - l'étude TWITCH¹³ de non-infériorité qui a comparé l'hydroxycarbamide aux transfusions sanguines régulières pour la prévention primaire des AVC chez les enfants de plus de 2 ans avec des vitesses anormales au Doppler transcrânien.

⁷ Tel que défini à l'article 10(2)(a), de la directive 2001/83/CE, pour lequel une autorisation de mise sur le marché est, ou a été, accordée dans un État membre sur la base d'un dossier complet conformément à l'article 8 (3) de la directive 2001/83/CE

⁸ Numéro EudraCT 2016-003765-25

⁹ Cette stratégie a été validée par l'avis scientifique de l'EMA en 2016 (procédure No. EMEA/H/SA/3241/1/2016/SME/III).

¹⁰ Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. May 1995;332(20):1317-22.

¹¹ Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, et al. Hydroxyurea for Treatment of Severe Sickle Cell Anemia: A Pediatric Clinical Trial. Blood. 1996 Sep 15;88(6):1960-4.

¹² Jain DL, Sarathi V, Desai S, et al. Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease. Hemoglobin. 2012;36(4):323-32.

¹³ Ware RE, Davis BR, Schultz WH et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia – TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2015 December 06. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7).

Une recherche bibliographique¹⁴ a été réalisée le 24 décembre 2019 dans la base Pubmed, afin d'identifier au cours des 10 dernières années les publications relatives à l'efficacité et à la tolérance de l'hydroxycarbamide chez les patients âgés de plus de 2 ans dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose.

Trois références ont été identifiées mais n'ont pas été retenues pour l'une des raisons suivantes :

- 2 études menées avec un produit à base d'hydroxycarbamide autre que XROMI 100 mg/mL :
 - o étude ouverte de phase I évaluant la pharmacocinétique et la bioéquivalence d'une solution liquide d'hydroxycarbamide préparée extemporanément versus 200 mg d'hydroxycarbamide en gélule.
 - o étude comparant les profils pharmacocinétiques de l'hydroxycarbamide sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/mL diluée dans du sirop de cerise versus 200 mg d'hydroxycarbamide en gélule.
- Etude de tolérance menée chez des enfants âgés de 6 mois à 28 mois (20 mg/kg/j, à dose fixe) suivi d'une phase d'extension menée chez des enfants âgés de 2,5 ans à environ 4,5 ans (30 mg/kg/j, à dose fixe). Ces schémas posologiques et populations ne sont pas ceux retenus dans l'AMM de XROMI (hydroxycarbamide).

Une recherche bibliographique réalisée le 24 décembre 2019 dans la COCHRANE LIBRARY¹⁵ a retenu la revue Nevitt 2017¹⁶.

De plus, le laboratoire a fourni l'étude NOHARM¹⁷ qui a évalué l'incidence de la survenue de malaria chez 208 patients randomisés pour recevoir soit une dose fixe de 20 ± 2,5 mg/kg/j d'hydroxycarbamide soit un placebo ; et l'étude NOHARM MTD¹⁸ en double aveugle qui a randomisé 187 patients souffrant d'anémie falciforme pour recevoir soit une dose fixe de 20 mg/kg/j d'hydroxycarbamide (n=94) soit une dose croissante de 25 mg/kg/j et susceptible d'être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j (n=93). Leurs résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes versus placebo évaluant l'hydroxycarbamide dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes

➤ Etude MSH chez les adultes

L'étude MSH¹⁰ est une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle qui a comparé l'hydroxycarbamide à un placebo pendant en moyenne 21 mois chez des patients adultes atteints de drépanocytose.

Au total, 299 participants ont été randomisés dont 152 ont reçu un traitement par hydroxycarbamide et 147 ont reçu un placebo. La posologie de l'hydroxycarbamide a débuté à une faible dose (15 mg/kg par jour) puis était augmentée sur des intervalles de 12 semaines de 5 mg/kg par jour jusqu'à l'obtention d'une légère dépression médullaire, attestée par l'apparition d'une neutropénie ou d'une

¹⁴ La recherche bibliographique a été réalisée avec les mots clés et limites suivants :

("hydroxyurea"[MeSH Terms] OR "hydroxyurea"[All Fields] OR "hydroxycarbamide"[All Fields]) AND liquid[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2009/12/27"[PDat] : "2019/12/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND ("child, preschool"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp]))

¹⁵ à partir des mots clés et avec les limites suivantes : « hydroxycarbamide in Title Abstract Keyword AND sickle cell in Title Abstract Keyword All Dates, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched) » soit une recherche de revues Cochrane, quelle que soit leur date, qui comportent les 2 termes « hydroxycarbamide » et « drépanocytose » dans les mots clés de leur titre ou de leur résumé, les variations orthographiques possibles de chacun des 2 termes étant prises en compte.

¹⁶ Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202. DOI: 10.1002/14651858.CD002202.pub2.

¹⁷ Opoka R, Ndugwa C, Latham T, et al: Novel Use of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM) : Blood 2017;130(24):2585–93 <https://ashpublications.org/blood/article/130/24/2585/36868/Novel-use-Of-Hydroxyurea-in-an-African-Region-with>

¹⁸ John C, Opoka R, Latham T et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa: N Engl J Med 2020;382:2524-33 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2000146>

thrombocytopénie. Une fois la numération globulaire rétablie, le traitement a repris en étant inférieur de 2,5 mg/kg par jour par rapport à la dose toxique.

La durée de traitement prévue était de 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. Le critère de jugement principal était la 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.

Les patients traités par hydroxycarbamide ont eu significativement moins de crises vaso-occlusives que les patients du groupe placebo (2,5/an versus 4,5/an, $p < 0,001$, (critère de jugement principal). Il a été suggéré moins de syndromes thoraciques aigus et de recours aux transfusions sanguines (critères de jugement secondaires exploratoires).

L'hydroxycarbamide n'a en revanche pas réduit les fréquences de séquestration hépatique ou splénique. Il a été suggéré une augmentation des taux d'HbF et des taux d'hémoglobine ainsi qu'une diminution des marqueurs d'hémolyse dans le groupe traité par hydroxycarbamide.

➤ Etude Ferster et al 1996¹¹ dans la population pédiatrique et chez les jeunes adultes

Une étude pilote croisée, randomisée, en simple aveugle, a porté sur 25 enfants et jeunes adultes (tranche d'âge : 2 à 22 ans, âge médian 9 ans) atteints de drépanocytose homozygote avec des manifestations cliniques sévères (plus de 3 crises vaso-occlusives dans l'année précédant l'inclusion et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral, de syndrome thoracique aigu, de crises récurrentes sans intervalle libre ou de séquestration splénique). Il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaires.

Le critère d'évaluation principal était le nombre et la durée des hospitalisations.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'hydroxycarbamide pendant 6 mois, puis un placebo pendant 6 mois, ou l'inverse.

L'hydroxycarbamide a été administré à la dose initiale de 20 mg/kg/jour. La dose a été augmentée à 25 mg/kg/jour si la variation des taux d'HbF était inférieure à 2% après 2 mois. La dose était réduite de 50% en cas de toxicité médullaire.

Un total de 16 patients sur 22 (73%) n'a pas eu recours à une hospitalisation pour des épisodes douloureux dans le groupe hydroxycarbamide versus 3 patients sur 22 (14%) dans le groupe placebo. Il a été observé une réduction de la durée moyenne d'hospitalisation : 5,3 jours dans le groupe hydroxycarbamide versus 15,2 jours dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté. Une augmentation significative des taux d'HbF et une diminution significative du nombre absolu de neutrophiles ont été observées dans le groupe hydroxycarbamide. Après 6 mois de traitement, l'hémoglobine et le VGM ont augmenté de façon significative, tandis que la numération plaquettaire et les globules blancs ont diminué de façon significative dans le groupe hydroxycarbamide.

7.1.1.1 Remplacement des transfusions sanguines régulières pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les enfants de plus de 2 ans : Etude TWITCH (Ware et al 2015)¹³

L'essai TWITCH de non-infériorité, randomisée, multicentrique, de phase III, a comparé 24 mois de traitement standard (transfusions sanguines mensuelles) à un traitement par hydroxycarbamide en utilisant le doppler transcrânien (DTC) dans le cadre du passage d'un traitement par transfusions sanguines à un traitement par hydroxycarbamide. L'essai a inclus 121 enfants âgés de 4 à 16 ans atteints de drépanocytose avec des vitesses anormales au DTC (≥ 200 cm/s) avec au moins 12 mois de transfusions chroniques et sans vasculopathie grave, AVC clinique connu ou accident ischémique transitoire. L'objectif principal de cette étude était de vérifier que l'hydroxycarbamide pouvait maintenir la vitesse au DTC avec une efficacité équivalente à celle des transfusions sanguines chroniques.

Les patients du groupe traitement standard (n=61) ont continué de recevoir des transfusions sanguines mensuelles pour maintenir un taux d'HbS de 30% ou moins, tandis que les patients du groupe hydroxycarbamide (n=60) ont reçu l'hydroxycarbamide par voie orale à une dose de 20

mg/kg/jour, augmentée ensuite jusqu'à la DMT de chaque participant. Il s'agit d'un essai de non-infériorité avec comme critère principal d'évaluation la vitesse au DTC à 24 mois, en tenant compte des valeurs initiales. La limite de non-infériorité était de 15 cm/s. La 1^{ère} analyse intermédiaire prévue ayant démontré la non-infériorité, l'étude a été arrêtée. Les vitesses finales modélisées au DTC étaient de 143 cm/s IC95% [140 à 146] chez les enfants ayant reçu des transfusions standard et de 138 cm/s IC95% [135 à 142] chez les enfants ayant reçu de l'hydroxycarbamide, avec une différence de 4,54 cm/s IC95% [0,10 à 8,98], $p = 8,82 \times 10^{-16}$.

Aucune différence n'a été mise en évidence ce qui concerne les événements neurologiques potentiellement mortels. La surcharge en fer s'est davantage réduite dans le groupe hydroxycarbamide que dans le groupe transfusions, avec une variation moyenne plus importante de la ferritine sérique (-1805 contre -38 ng/mL; $p < 0,0001$) et de la concentration en fer dans le foie (moyenne = -1,9 mg/g contre +2,4 mg/g de poids sec de foie; $p = 0,0011$).

7.1.2 Revue Cochrane Nevitt 2017¹⁶

Au total, 17 études ont été identifiées dans la recherche bibliographique de 2017 ayant servi de base à la mise à jour de la revue Cochrane. Huit (8) études contrôlées randomisées ont été retenues (BABY HUG 2011; Belgian Study 1996 (Ferster); CHAMPS 2011; Jain 2012; MSH 1995; SCATE (Sparing Conversion to Abnormal TCD Elevation study) 2015; SWITCH 2012; TWITCH 2016) et ont inclus 899 enfants et adultes atteints de drépanocytose (de génotypes HbSS, HbSC or HbSβ⁰thal). Ces études avaient une durée comprise entre 6 et 30 mois.

Quatre des 8 études (BABY HUG 2011; Belgian Study 1996; Jain 2012; MSH 1995), étaient randomisées versus placebo.

Dans 2 études (SWITCH 2012, TWITCH 2016), 254 enfants atteints de drépanocytose à risque de développer un 1^{er} ou un 2^{ème} AVC ont été randomisés entre hydroxycarbamide et phlébotomie ou transfusion sanguine et traitement chélateur du fer.

Ces 6 études ont uniquement recruté des génotypes HbSS or HbSβ⁰thal.

Ces 6 études ont apporté des preuves de qualité modérée concernant une réduction significative de la fréquence des crises douloureuses, une augmentation de l'hémoglobine fœtale et la diminution du nombre de neutrophiles entre le groupe recevant l'hydroxycarbamide et le groupe placebo.

Aucune différence en termes de qualité de vie, de mortalité pendant l'étude ou d'effets indésirables n'a été mise en évidence entre l'hydroxycarbamide et les autres traitements.

Deux autres études ont été incluses dans la revue. Dans la première (SCATE 2015), 22 enfants atteints de drépanocytose (de génotypes HbSS or HbSβ⁰thal) ayant un risque élevé de développer un AVC ont été randomisés pour recevoir de l'hydroxycarbamide ou aucun traitement (observation uniquement). Dans l'autre étude (CHAMPS 2011), 44 adultes et enfants (HbSC) ont été randomisés pour recevoir des traitements avec ou sans ajout de l'hydroxycarbamide.

Ces 2 études ont montré une augmentation de l'hémoglobine fœtale chez les patients ayant reçu l'hydroxycarbamide. Aucun décès n'a été rapporté. Aucune différence n'a été observée au niveau des crises douloureuses et des effets indésirables entre les patients ayant reçu l'hydroxycarbamide et celles ayant reçu un autre traitement. Le niveau de preuve de ces études est très faible compte tenu de la faible taille des échantillons et du fait que seulement 20% de la population prévue a été recrutée.

Selon la conclusion de cette revue, l'hydroxycarbamide semble efficace à court terme pour diminuer la fréquence des épisodes douloureux, augmenter les taux d'HbF chez les patients atteints de drépanocytose ; ainsi que dans la prévention de la survenue d'un AVC chez des patients à risque élevé et ne semble pas être associé à une augmentation des effets indésirables. D'après cette revue, il existe à l'heure actuelle peu d'éléments en faveur d'une efficacité sur une période longue, sur la dose optimale et sur des effets indésirables liés au traitement à long terme. Des études complémentaires sont nécessaires.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

L'étude MSH¹⁰ a mis en évidence une toxicité hématologique accrue entraînant une réduction de la dose dans le groupe hydroxycarbamide par rapport au placebo, mais aucune infection liée à une neutropénie ou à des épisodes hémorragiques dus à une thrombocytopénie.

Dans l'étude Ferster¹¹, une augmentation des taux d'HbF et une diminution du nombre absolu de neutrophiles ont été rapportées sous hydroxycarbamide. Après 6 mois de traitement, l'hémoglobine et le VGM ont augmenté de façon significative, tandis que la numération plaquettaire et les globules blancs ont diminué de façon significative sous hydroxycarbamide.

Dans l'étude TWITCH¹³, le même nombre d'événements indésirables (EI) a été observé dans les 2 groupes : 287 dans le groupe transfusion et traitement chélateur du fer versus 279 dans le groupe hydroxycarbamide et phlébotomie. Dix-neuf (19) EI liés au traitement chélateur, ont été rapportés chez 9 enfants, dans le groupe contrôle (aminotransférases, symptômes gastro-intestinaux, augmentation de la créatinine sérique, de la bilirubine sérique, rash) et 18 EI liés à la phlébotomie, chez 14 enfants dans le groupe hydroxycarbamide. Aucun EI lié à l'hydroxycarbamide n'a été rapporté.

Il y a eu davantage d'EI graves dans le groupe hydroxycarbamide (23 EI graves chez 9 patients) par rapport au groupe transfusion (10 EI graves chez 6 patients). Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant une maladie hépatobiliaire ou une séquestration splénique mais des syndromes thoraciques aigus, infections et infestations ont été rapportés avec une fréquence plus importante dans le groupe hydroxycarbamide par rapport au groupe transfusion.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Effets sur la fertilité masculine – oligospermie et azoospermie avec morphologie normale et volume de sperme réduit - Myélosuppression
Risques importants potentiels	- Mutagénicité et cardiogénicité – cancers secondaires (ex : leucémies) - Utilisation en oncologie hors AMM pour cette formulation (avec les comprimés / gélules) - Utilisation hors AMM pour l'anémie chronique sévère (taux bas du nombre de globules rouge ou taux d'hémoglobine bas) - thalassémie / polycytémie - Potentielles erreurs de médication (passage des patients du comprimé à la formulation liquide pouvant avoir un impact sur la dose administrée, difficulté d'utilisation des deux seringues doseuses) - Ulcération cutanée et vascularite - Utilisation hors AMM chez les enfants de moins de 2 ans - Usage concomitant d'hydroxycarbamide avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, avec d'autres médicaments myélosuppresseurs, avec la radiothérapie - Interaction avec les vaccins vivants - Effet sur l'embryogénèse, l'allaitement et le développement post-natal ; potentiel tératogène - Insuffisance hépatique ou rénale - Lupus érythémateux

Informations manquantes	- Influence de l'hydroxycarbamide sur la croissance de l'enfant et de l'adolescent (fin de puberté)
--------------------------------	---

Des mesures additionnelles de minimisation du risque sont prévues avec la diffusion de kits pédagogiques par les organisations professionnelles composé de matériel éducatif pour les médecins et de pack d'informations destiné au patient.

Le guide à l'intention des professionnels de santé doit notamment contenir les éléments clés suivants :

- Description de la manipulation sûre de XROMI (hydroxycarbamide), y compris le risque d'erreur de médication dû à l'utilisation de deux seringues doseuses différentes ;
- Mises en garde concernant les risques importants associés à l'utilisation de XROMI (hydroxycarbamide) :
 - o Passage d'un traitement par des gélules et des comprimés à un traitement par une formulation liquide ;
 - o Toxicité hématologique, utilisation d'autres agents myélosuppresseurs ou radiothérapie ;
 - o Utilisation concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse ;
 - o Ulcération cutanée et vascularite, ulcères de la jambe ;
 - o Sécurité à long terme, en particulier développement de tumeurs malignes (leucémie, cancer de la peau) ;
 - o Tératogénicité et fertilité masculine ; nécessité d'une contraception ; allaitement ;
 - o Effets indésirables les plus fréquemment signalés ;
- Suivi des patients traités par XROMI (hydroxycarbamide) :
 - o Suivi hématologique et adaptation posologique ;
 - o Suivi des patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique ;
 - o Suivi de la croissance chez l'enfant.

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun PSUR n'a été soumis aux autorités compétentes depuis l'obtention de l'AMM du produit.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité :

La suppression médullaire est le principal effet toxique de l'hydroxycarbamide et est liée à la dose. À des doses réduites, des cytopénies légères, transitoires et réversibles sont couramment signalées chez les patients atteints de drépanocytose, celles-ci étant attendues en raison de la pharmacologie de l'hydroxycarbamide.

L'hydroxycarbamide affecte la spermatogenèse et, par conséquent, une oligospermie et une azoospermie sont très fréquemment signalées.

D'autres effets indésirables fréquemment signalés sont : nausées, constipation, maux de tête et vertiges.

Des effets indésirables affectant la peau et les tissus sous-cutanés, tels que : assombrissement de la peau des lits d'ongles, sécheresse cutanée, ulcères cutanés et alopecie, surviennent généralement après plusieurs années d'un traitement d'entretien quotidien de longue durée. De rares ulcères de la jambe et de très rares lupus érythémateux systémiques ont été signalés.

Il existe également un risque sérieux de leucémie et, chez les sujets âgés, de cancer de la peau, bien que leur fréquence ne soit pas connue. »

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'utilisation de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose est recommandée depuis de nombreuses années^{3,4,5}.

Il n'a pas été fourni d'étude clinique réalisée spécifiquement avec la spécialité XROMI (hydroxycarbamide) en solution buvable.

Les données cliniques fournies à l'appui de la demande d'inscription de XROMI (hydroxycarbamide) reposent uniquement sur des données bibliographiques, dont certaines ont déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de l'examen de la spécialité SIKLOS (hydroxycarbamide)^{10,11}.

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'hydroxycarbamide est connu et marqué par des cytopénies, troubles cutanés, troubles gastro-intestinaux et des troubles neurologiques. Les cytopénies, causées par une dépression médullaire, sont liées à un effet pharmacologique de l'hydroxycarbamide, elles sont toutefois légères, transitoires et réversibles. Le profil de tolérance apparaît similaire chez les adultes et les enfants. Bien que l'on puisse attendre que l'hydroxycarbamide soit leucémogène, les données disponibles n'appuient pas cette hypothèse. La tératogenèse n'a pas été observée chez l'homme, mais en raison du petit nombre de naissances étudiées et des malformations observées chez l'animal, XROMI (hydroxycarbamide) est contre-indiqué en cas de grossesse.

Les deux risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques sont l'oligospermie/azoospermie chez l'homme et la myélosuppression/aplasie.

► Discussion

La demande d'inscription repose uniquement sur des données bibliographiques et aucune étude clinique n'a été réalisée avec la spécialité XROMI (hydroxycarbamide) solution buvable.

Il n'a pas été fourni de donnée démontrant un avantage de la solution buvable XROMI (hydroxycarbamide) par rapport à la prise de comprimés dissous dans l'eau de SIKLOS en termes d'acceptabilité ou d'observance, chez l'enfant et l'adulte dysphagique. Pour les patients n'étant pas en mesure d'avaler les comprimés de SIKLOS (hydroxycarbamide), il est possible de les désagréger immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau et d'y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XROMI (hydroxycarbamide) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, XROMI (hydroxycarbamide) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de XROMI (hydroxycarbamide) sur l'organisation des soins.

07.5 Programme d'études

Une étude prospective ouverte de tolérance et pharmacocinétique est actuellement en cours chez les enfants de 6 mois à <18 ans avec XROMI (hydroxycarbamide), dans le cadre d'un plan initial d'étude pédiatrique (PIND 129282) approuvé par la FDA.

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Identification de l'étude	NCT03763656
Titre	Etude prospective, ouverte, de la tolérance et de la pharmacocinétique d'une solution orale d'hydroxycarbamide chez des enfants atteints de drépanocytose
Phase	I/II
Produit testé	Formulation orale d'hydroxycarbamide (XROMI)

	Dose administrée variable selon le poids de l'enfant, les hémogrammes complets les plus récents et les résultats biochimiques (créatinine sérique).
Objectifs	Objectif primaire : - Déterminer la pharmacocinétique de la solution orale d'hydroxycarbamide Objectifs secondaires viseront à : - Evaluer la tolérance de la solution orale - Evaluer les effets sur l'HbF, l'Hb, le volume corpusculaire moyen (VCM), le nombre de globules blancs, le nombre absolu de neutrophiles (NAN), le nombre absolu de réticulocytes (NAR), les plaquettes, la bilirubine, la cystatine C et la lactate déshydrogénase (LDH) - Evaluer les effets sur la douleur, les transfusions, les hospitalisations, le syndrome thoracique aigu - Evaluer l'acceptabilité et la palatabilité de la solution - Investiguer les effets de l'augmentation de dose d'hydroxycarbamide sur les paramètres de laboratoire et biochimiques
Design de l'étude	Etude ouverte, observationnelle, de tolérance et pharmacocinétique d'une solution orale d'hydroxycarbamide administrée à des enfants âgés de 6 mois à <18 ans (jour précédant leur 18 ^{ème} anniversaire), avec une période de traitement allant de 12 à 15 mois pour chaque participant. La durée de traitement sera de 6 mois pour la DMT, qui est habituellement atteinte dans les six mois qui suivent l'initiation du traitement. Pour les patients chez lesquels il faut plus de 6 mois pour atteindre la DMT ou si cette dose n'est pas trouvée, la durée maximale de traitement dans l'essai sera de 15 mois.
Taille de l'échantillon	25 enfants, garçons et filles, âgés de 6 à <18 ans avec un minimum de 6 participants dans la tranche d'âge 2 ans – <6 ans (jour avant le 6 ^{ème} anniversaire)

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les complications aiguës telles notamment que crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, priapisme et accidents vasculaires cérébraux constituent des urgences thérapeutiques.

Les traitements de fond actuellement disponibles traitent l'anémie (transfusions sanguines) et permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels). Ces traitements sont réservés à certains patients sur avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule approche thérapeutique curatrice. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

L'hydroxycarbamide est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récives de syndrome thoracique aigu chez les adultes.

La spécialité SIKLOS (hydroxycarbamide) est indiquée dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans atteint de drépanocytose symptomatique.

L'hydroxycarbamide est recommandé dans les formes graves de drépanocytose ayant un retentissement sur la qualité de vie. Les formes graves sont définies comme la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus. L'hydroxycarbamide est recommandé hors AMM pour les patients ayant une anémie sévère (Hb < 6 g/dL ou < 7 g/dL avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).

Chez les hommes, la réalisation d'un spermogramme ainsi qu'une cryopréservation de gamètes doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement (risque d'azoospermie). Chez les femmes en âge de procréer, une contraception doit être proposée. Une information doit être faite sur les incertitudes à long terme, notamment sur le risque oncogène.

En cas d'inefficacité du traitement par hydroxycarbamide, il est important de s'assurer de la bonne observance du traitement. Une réponse clinique au traitement par hydroxycarbamide peut prendre de 3 à 6 mois et, par conséquent, un essai de 6 mois sur la dose maximale tolérée est nécessaire

avant d'envisager d'interrompre le traitement pour cause d'échec thérapeutique (que ce soit en raison d'un manque d'observance ou d'une absence de réponse au traitement). Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement⁴.

Place de XROMI (hydroxycarbamide) dans la stratégie thérapeutique :

Au même titre que SIKLOS comprimé pelliculé sécable (hydroxycarbamide), XROMI solution buvable (hydroxycarbamide) a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement préventif des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, telle que préconisée dans les recommandations en vigueur^{4,5}. Il convient de s'assurer de la bonne observance du traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 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.
- ▮ La spécialité XROMI (hydroxycarbamide) est un traitement préventif des crises vaso-occlusives.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XROMI (hydroxycarbamide) est important.
- ▮ Il existe une alternative thérapeutique à base du même principe actif.
- ▮ Au même titre que SIKLOS comprimé pelliculé sécable (hydroxycarbamide), XROMI solution buvable (hydroxycarbamide) a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement préventif des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, telle que préconisée dans les recommandations en vigueur.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence et incidence
- du besoin médical identifié de disposer de molécules efficaces, bien tolérées, facilitant l'observance et améliorant la qualité de vie des patients,
- de la réponse partielle apportée par XROMI (hydroxycarbamide) au besoin identifié de disposer de molécules efficaces, bien tolérées, facilitant l'observance et améliorant la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par XROMI (hydroxycarbamide) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie, compte tenu des données disponibles d'efficacité et de tolérance consistant en des données bibliographiques et de l'absence d'étude clinique réalisée avec XROMI (hydroxycarbamide),
 - de l'absence d'impact supplémentaire de XROMI (hydroxycarbamide) sur l'organisation des soins et d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

XROMI (hydroxycarbamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XROMI (hydroxycarbamide) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité bien établie de l'hydroxycarbamide dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose avec un profil de tolérance connu,

mais tenant compte :

- des données d'efficacité et de tolérance fournies à l'appui de la demande d'inscription de XROMI (hydroxycarbamide) reposant uniquement sur des études bibliographiques,
- de l'absence d'étude clinique réalisée avec la solution buvable XROMI (hydroxycarbamide) et notamment de l'absence de donnée fournie étayant un éventuel avantage en termes d'acceptabilité, d'observance ou de qualité de vie, de la solution buvable XROMI (hydroxycarbamide) par rapport aux comprimés de SIKLOS (hydroxycarbamide), qui peuvent être désagregés dans un peu d'eau et mélangés à un peu de sirop ou de nourriture pour en masquer l'amertume chez l'enfant et le patient dysphagique,

la Commission de la Transparence considère que XROMI (hydroxycarbamide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SIKLOS (hydroxycarbamide).

09.3 Population cible

La population cible de XROMI (hydroxycarbamide) dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, 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).

En 2017, selon les chiffres de la CNAMTS, 13 190 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 personnes en France. L'âge moyen des patients sous dispositif ALD est de 24 ans.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, cela conduit à une estimation d'environ 15 000 personnes atteintes de syndromes drépanocytaires majeurs en 2017. Plus de 350 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, la majorité en région parisienne et aux Antilles. On peut estimer à environ 16 000 le nombre de personnes atteintes de syndromes drépanocytaires majeurs en 2019.

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 française¹⁹ 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 après la publication des recommandations HAS de prise en charge de la drépanocytose),

¹⁹ 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.

- les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (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 XROMI (hydroxycarbamide) serait comprise entre 2 500 et 2 720 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, la Commission attire l'attention des professionnels de santé et des patients sur la présence de 2 seringues doseuses (une seringue rouge graduée de 3 mL et une seringue blanche graduée de 12 mL) pour mesurer avec précision la dose prescrite de la solution buvable. Le professionnel de santé doit conseiller au patient ou au soignant la seringue à utiliser pour s'assurer que le volume correct est administré, ceci dans l'objectif de minimiser le risque d'erreur.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27 novembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : FÉDÉRATION FMDT SOS GLOBI
Expertise externe	Non
Présentation concernée	XROMI 100 mg/mL, solution buvable 1 flacon de 150 mL (CIP : 34009 302 124 86)
Demandeur	LUCANE PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 1 ^{er} juillet 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 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 Un plan de gestion des risques (PGR) et des mesures additionnelles de minimisation du risque ont été établis dans le dossier d'AMM.
Code ATC	L01XX05 Autres antinéoplasiques

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire