

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Hydroxycarbamide

**SIKLOS 100 et 1000 mg,****comprimé pelliculé sécable****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024**

- Drépanocytose
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au maintien du remboursement 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 »**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p><b>Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.</b></p> <p>SIKLOS (hydroxycarbamide) est un traitement de première intention dans la prévention des complications vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, conformément aux recommandations en vigueur.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <p><b>Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.</b></p> <p><b>Maintien du SMR IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | <p><b>Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.</b></p> <p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Population cible</b>                      | <p>Au total, la population cible est ainsi estimée entre 4 300 et 11 000 patients au maximum.</p> <p>A noter que selon les données de la base Open Médic de l'Assurance Maladie, 6 801 patients ont bénéficié d'un remboursement de SIKLOS (hydroxycarbamide) 1 000 mg et 3 638 patients d'un remboursement de SIKLOS (hydroxycarbamide) 100 mg en 2023. Certains patients pouvant être traités simultanément avec les deux dosages, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement en 2023 serait compris entre 6 801 et 10 439. Parmi ces patients, la proportion de ceux ayant pu bénéficier d'une prescription hors AMM dans des indications autres que la prévention des CVO (incluant les STA) récurrentes ne peut être quantifiée à partir de cette base. Elle peut néanmoins être estimée à environ 26% des patients drépanocytaires selon les données de l'étude de cohorte européenne ESCORT-HU.</p> |

# Sommaire

---

|           |                                                                    |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                    | <b>3</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Environnement médical</b>                                       | <b>5</b>  |
| 2.1       | Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                | 5         |
| 2.2       | Prise en charge actuelle <sup>2,3,4</sup>                          | 8         |
| 2.3       | Couverture du besoin médical                                       | 11        |
| <b>3.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                        | <b>11</b> |
| 3.1       | Données disponibles                                                | 11        |
| 3.1.1     | Rappel des conclusions précédentes de la CT                        | 11        |
| 3.1.2     | Nouvelles données disponibles                                      | 12        |
| 3.2       | Nouvelles données de tolérance                                     | 14        |
| 3.2.1     | Données issues d'études cliniques                                  | 14        |
| 3.2.2     | Données issues de l'étude observationnelle ESCORT-HU <sup>12</sup> | 15        |
| 3.2.3     | Modifications de RCP                                               | 15        |
| 3.2.4     | Données issues de la pharmacovigilance                             | 16        |
| 3.3       | Données d'utilisation                                              | 16        |
| 3.3.1     | Etude observationnelle ESCORT-HU                                   | 16        |
| 3.4       | Données de remboursement                                           | 18        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                  | <b>18</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>             | <b>18</b> |
| 5.1       | Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                | 18        |
| 5.2       | Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu      | 19        |
| 5.3       | Service Médical Rendu                                              | 19        |
| 5.4       | Population cible                                                   | 19        |
| 5.4.1     | Rappel des précédentes évaluations                                 | 19        |
| 5.4.2     | Réévaluation de la population cible                                | 20        |
| 5.5       | Autres recommandations de la Commission                            | 22        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

# 1. Contexte

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résumé du motif d'évaluation               | Modification des conditions d'inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Précisions                                 | Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Indication concernée par l'évaluation      | <b>Indication de l'AMM</b> : « 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 »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | Hydroxycarbamide (L01XX05)<br><b>SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé sécable</b><br>– flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 415 805 7 4)<br><b>SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé sécable</b><br>– flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 381 019 4 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Listes concernées                          | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Laboratoire                                | THERAVIA (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) :<br>– SIKLOS 1000 mg, comprimé pelliculé sécable : 29/06/2007 (procédure centralisée)<br>– SIKLOS 100 mg, comprimé pelliculé sécable : 28/02/2011 (procédure centralisée)<br><br>Rectificatif du 27/01/2023, ayant conduit notamment aux modifications suivantes du RCP :<br>– 4.2 Posologie et mode d'administration<br>• Ajout toxicité : peut se caractériser par des neutrophiles < 1 500/mm <sup>3</sup> au lieu de < 2000/mm <sup>3</sup><br>• Enfants de moins de 2 ans : ajout « La sécurité et l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les enfants de la naissance à 2 ans n'ont pas encore été établies [...]. Par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée ».<br>– 4.8 Effets indésirables (cf. 3.3. du présent avis)<br>– 5.1 Propriétés pharmacodynamiques<br>• Ajout du résumé des données d'efficacité et de sécurité cliniques suivantes :<br>– Étude de cohorte ESCORT HU<br>– Étude NOHARM (Opoka 2017) (Population pédiatrique)<br>– Introduction de l'essai d'extension NOHARM (John 2020)<br><br>PGR version 20 du 25/06/2020 |
| Conditions et statuts                      | <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>– Liste I<br>– Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)<br>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour.</p> <p>En cas de non-réponse (réapparition des crises ou absence de réduction 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.</p> <p>Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique.</p> <p>Si le patient ne présente pas de réponse à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg/jour) reçue pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par Siklos devrait être envisagé.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>                         |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Antinéoplasique, Autres antinéoplasiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | <p>Selon le RCP, tous les mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide ne sont pas parfaitement compris. Un des mécanismes d'action est l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les patients atteints de drépanocytose. L'hémoglobine fœtale (HbF) interfère avec la polymérisation de l'HbS et empêche ainsi la falciformation du globule rouge, ce qui diminue alors la vaso-occlusion et l'hémolyse.</p> <p>Outre la corrélation inconstante entre la réduction de la fréquence des crises et l'augmentation de l'HbF, l'effet cytoréducteur de l'hydroxycarbamide, en particulier la diminution des neutrophiles, représentait le facteur ayant la plus forte corrélation avec la réduction de la fréquence des crises.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>➔ <b>AMM aux Etats-Unis :</b></p> <p>Le libellé d'AMM aux Etats-Unis est le suivant, en partie superposable à celle de l'AMM européenne :</p> <p>« SIKLOS est un antimétabolite indiqué pour réduire la fréquence des crises douloureuses et la nécessité de transfusions sanguines chez les patients atteints de drépanocytose et présentant des crises douloureuses récurrentes modérées à sévères ».</p> <p>➔ <b>Prise en charge dans l'Union européenne :</b></p> <p>SIKLOS (hydroxycarbamide) est pris en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.</p>                                                                                               |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>         | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>La Commission a déjà évalué SIKLOS (hydroxycarbamide) dans son indication AMM :</p> <p>– Avis d'inscription de SIKLOS 1 000 mg (hydroxycarbamide) du 24/07/2007 : SMR important et un ASMR IV</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Avis d'inscription du complément de gamme SIKLOS 100 mg (hydroxycarbamide) du 25/05/2011 : SMR important</li> <li>– Avis de renouvellement d'inscription avec demande de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire du 30/05/2018 : maintien du SMR important avec modification de la population cible (cf. 5.5.1 du présent avis)</li> </ul> |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : non</li> <li>– Expertise externe : non</li> </ul>                                                                                                                                       |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>1,2,3</sup>

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

Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte. Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés d'élasticité nécessaires pour progresser dans la microcirculation. Il est plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal ce qui est responsable de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire. Enfin, l'anémie hémolytique chronique chez ces patients entraîne un état inflammatoire chronique, responsable d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose à l'état basal, qui participent à l'hyperviscosité sanguine et aux manifestations vaso-occlusives. L'endothélium vasculaire est également lésé et activé en raison de l'hémolyse et de l'inflammation chronique. **Il s'agit donc d'une maladie vasculaire diffuse, dont la manifestation la plus grave est la survenue de sténoses artérielles au niveau cérébral chez environ 10 % des enfants en l'absence de prévention, et qui participe aux atteintes chroniques d'organes à l'âge adulte.**

Le diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine qui confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes).

### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression avec trois grandes catégories de manifestations :

<sup>1</sup> Filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse). PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Mars 2024.

Depuis la dernière mise à jour, des changements sont apparus, tels que la modification du calendrier vaccinal et l'élargissement très sensible des indications de traitement par hydroxycarbamide et de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les modalités de la transition vers le monde adulte sont mieux codifiées.

<sup>2</sup> HAS. PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Janvier 2010 mis à jour en 2014.

<sup>3</sup> Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. Rev Med Interne. 2015 Mai 11;36(5 Suppl 1):S3-84.

- une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
- des phénomènes vaso-occlusifs, responsables de douleurs intenses ;
- une susceptibilité extrême aux infections bactériennes.

Le syndrome drépanocytaire peut entraîner un retard scolaire et une souffrance psychologique importante chez les enfants qui en sont atteints.

La morbidité, la fréquence des crises, le degré d'anémie et les systèmes d'organes concernés varient considérablement d'un individu à l'autre. Le taux d'HbF résiduelle a une incidence sur la fréquence des crises.

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont très majoritairement de type homozygote SS et hétérozygotes composites SC et S/β thalassémies (S/β° ou S/β+thalassémies). Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/β° thalassémies, qui cliniquement ont une maladie de sévérité comparable. Les patients SC et S/β + thalassémiques ont en règle générale une hémolyse moins sévère et des complications vaso-occlusives plus rares et plus tardives.

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.

L'espérance de vie des patients drépanocytaires est d'environ 50 ans (avec un âge médian à 44 ans chez les patients atteints de drépanocytose sévère<sup>4</sup>) et les patients adultes souffrent de multiples atteintes d'organes altérant leur qualité de vie. Dans les pays où une prise en charge précoce est possible, la mortalité avant l'âge adulte liée à la drépanocytose est inférieure à 5 %.

### **La crise vaso-occlusive (CVO) (crise douloureuse aiguë)**

La CVO aiguë est la caractéristique principale de l'anémie falciforme et la cause la plus fréquente d'hospitalisations<sup>5</sup>. Elle est la mieux caractérisée des douleurs liées à la drépanocytose. Elle est à évoquer devant une douleur osseuse aiguë, parfois accompagnée de fièvre. Elle concerne le plus souvent les membres et les articulations mais elle peut être aussi abdominale ou thoracique. Elle peut se présenter sous forme de syndrome pied-main ou dactylite chez le nourrisson et le jeune enfant.

Elle peut survenir dès l'enfance et se majorer en intensité au cours du temps, conduisant aux hospitalisations et entraînant une altération de la qualité de vie des patients.

Elle peut évoluer vers d'autres complications telles que le syndrome thoracique aigu (STA) et la surinfection, voire la défaillance multiviscérale ou le décès.

La fréquence et l'intensité des crises douloureuses aiguës sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les personnes atteintes de drépanocytose. Il est donc nécessaire à la fois de les traiter le plus précocement possible mais également de prévenir leur survenue.

### **Le syndrome thoracique aigu (STA)**

Le syndrome thoracique aigu représente chez l'adulte drépanocytaire la première cause de mortalité aiguë, la deuxième complication aiguë la plus fréquente.

<sup>4</sup> Brousse V, Bernaudin F, Melaine A, et al. Severity and burden of sickle cell disease in France: a nationwide realworld study. *Haematologica*. 2023 Mar 16. doi: 10.3324/haematol.2022.282098.

<sup>5</sup> Les indications d'hospitalisation pour un patient adulte drépanocytaire sont (PNDS 2014) : tout facteur de gravité, échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale, tout signe inhabituel dans une CVO simple, tout signe fonctionnel pulmonaire, douleur abdominale aiguë, malade isolé sans aide ni surveillance extérieure, impossibilité d'assurer une hydratation correcte (vomissements, diarrhée...).

Il peut être inaugural ou compliquer une crise vaso-occlusive. Par définition, le STA associe un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau et de façon variable les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre et douleur thoraco-abdominale.

## Anémie

Une anémie chronique est usuellement rencontrée chez les patients drépanocytaires. Elle peut être émaillée d'épisodes d'anémie aiguë. L'anémie hémolytique chronique est associée à une variété de symptômes (incluant fatigue excessive, fièvre, tachycardie fonctionnelle, vertiges et confusion) et des atteintes d'organes, ces facteurs impactant fortement la sphère relationnelle et familiale ainsi que les activités scolaires et professionnelles. En cas d'hémolyse, les produits de dégradation de l'hémolyse endommagent le système vasculaire, ce qui est associé à un risque accru de développer des complications cliniques spécifiques telles que vasculopathie pulmonaire et systémique, avec notamment l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe, le priapisme, l'insuffisance rénale chronique et l'ischémie des grosses artères et l'accident vasculaire cérébral ischémique à grande artère.

## Atteintes chroniques d'organes<sup>6</sup>

La plupart des décès sont dus à des défaillances aiguës d'organe survenues sur une situation antérieure d'atteinte chronique de cet organe. Beaucoup d'atteintes très précoces restent assez longtemps à un stade asymptomatique. Il est donc important de dépister tôt par un dépistage systématique les premiers signes d'atteintes d'organe afin d'essayer d'enrayer une évolution défavorable.

Les marqueurs biologiques de sévérité sont surtout les indices d'hémolyse et le pourcentage d'HbF. L'anémie hémolytique et l'occlusion vasculaire récurrente entraînent une ischémie tissulaire. Paradoxalement, les lésions tissulaires sont exacerbées par le retour de l'oxygène au cours du processus d'ischémie/reperfusion (I/R). L'I/R est responsable d'une inflammation systémique, d'une hypercoagulabilité et d'un dysfonctionnement endothélial par le biais de multiples mécanismes.

Les organes atteints sont multiples :

- Complications cardio-vasculaires : elles sont les premières causes de décès chez l'adulte. Elles sont plus fréquentes chez les patients SS et S $\beta$  0 thalassémiques. Il s'agit notamment d'hypertension pulmonaire, de dilatation des cavités cardiaques, voire d'ischémie cardiaque ;
- Atteintes respiratoires : les complications respiratoires sont la deuxième cause de décès chez l'adulte aux USA (Hamideh et Alvarez, 2013). Globalement, les syndromes obstructifs semblent prédominer chez les enfants alors que les restrictifs sont plus fréquents chez les adultes (Kambourlis, 2016).
- Complications rénales : elles sont responsables d'environ 15 % des décès chez l'adulte drépanocytaire (Habibi et al., 2019). La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance rénale chronique peut rester stable, mais ils sont à risque d'insuffisance rénale aiguë lors d'une crise vaso-occlusive, ou d'une autre maladie concomitante.
- Les complications cérébrales : les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'environ 12 % des décès survenus chez les adultes aux USA (Elmariah et al., 2014). Une étude française les place en troisième cause de décès chez les enfants drépanocytaires (Desseles et al., 2020).

---

<sup>6</sup> Filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse). PNDS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Argumentaire. Mars 2024.

- Les complications hépato-biliaires : leur prévalence chez l'adulte drépanocytaire est d'environ 10 %, elles y sont responsables d'environ 7 % des décès (Habibi et al., 2019). Les complications hépatiques sont les crises vaso-occlusives hépatiques, la cholestase intra-hépatique, la séquestration hépatique, les hépatites virales, la surcharge en fer, la toxicité médicamenteuse et les hépatites auto-immunes. Les complications biliaires sont la lithiase et la cholangiopathie (Allali et al., 2019 ; Lacaille et Allali, 2020).
- Les complications ophtalmologiques : La prévalence de la rétinopathie a été estimée à 24 % chez les patients adultes HbSS et HbS/β 0 contre 61 % chez les patients HbSC et HbS/β+ (Van Beers et al., 2008). La rétinopathie est d'abord non proliférative. Les patients sont généralement asymptomatiques à ce stade, après quoi une néovascularisation se développe, ce qui entraîne un risque de perte de vision due à une hémorragie du vitré ou à un décollement de la rétine.

## Priapisme

Le priapisme figure parmi les complications de la drépanocytose. Il est caractérisé par une érection douloureuse et persistante survenant avec ou sans stimulation sexuelle. Sa prévalence chez les hommes atteints de drépanocytose est plus de quinze fois supérieure à celle des patients ne présentant pas cette maladie.

## Épidémiologie

La drépanocytose est une maladie orpheline qui touchait 2,6 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne en 2017 (EHA, 2019). Il s'agit de la maladie génétique rare la plus répandue en France et au Royaume-Uni, et sa fréquence augmente régulièrement dans de nombreux autres pays d'Europe centrale et du Sud (Colombatti, 2016 ; Thalassaemia International Federation, 2013). Environ 50 % des personnes atteintes de drépanocytose sont âgées de moins de 18 ans (d'après les données épidémiologiques des États-Unis), et les manifestations cliniques se produisent dans toutes les tranches d'âge pédiatriques, y compris chez les enfants de moins d'un an (Brousseau, 2010 ; Ansa, 2012).

Une étude française<sup>7</sup> publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en France.

Un dépistage néonatal ciblé aux enfants dont les parents sont issus de régions à risque a été mis en place en France depuis l'année 2000, et deviendra généralisé chez tous les nouveau-nés à compter de 2024-2025. Environ 600 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, dont les 2/3 résident en Ile-de-France et en Outre-Mer<sup>1</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle<sup>1,2,3,4</sup>

La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose essentiellement sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections, et sur la prise en charge de la douleur.

L'éducation des parents, et dès que possible des enfants, est primordiale pour reconnaître les signes précoces d'une complication grave, notamment les 3 complications principales nécessitant une prise

<sup>7</sup> Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PloS One. 2021;16:e0253986.

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.

Une minorité de patients (adultes et enfants) est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds pour traiter l'anémie et diminuer le taux d'HbS.

Les traitements de fond actuellement disponibles sont à ce jour limités. Il s'agit principalement :

- des médicaments à base d'hydroxycarbamide (HC)<sup>8</sup> (XROMI et SIKLOS), uniquement autorisés dans la prévention des CVO, et dont le principal mécanisme d'action repose sur le fait d'augmenter le taux d'HbF afin de diminuer la polymérisation de l'HbS (d'autres mécanismes interviennent);
- du voxelotor (OXBRYTA), dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la polymérisation de l'HbS. Ce médicament a obtenu une AMM en février 2022 dans le traitement de l'anémie hémolytique liée à la drépanocytose<sup>9</sup>. Il est accessible en France de façon dérogatoire depuis juin 2021, d'abord en ATUc puis depuis juin 2022 dans le cadre d'un accès précoce dans le traitement de l'anémie hémolytique sévère après hydroxycarbamide<sup>10</sup> ;
- des échanges transfusionnels et les transfusions ;
- de l'allogreffe de moelle osseuse, seul traitement curatif actuellement disponible.

L'AMM européenne du crizanlizumab (ADAKVEO), obtenue le 28/10/2020 dans la prévention des CVO, a été abrogée le 3/08/2023 en raison d'un manque d'efficacité (balance bénéfique/risque défavorable).

A noter qu'une thérapie génique (CASGEVY - exagamglogène autotemcel) a obtenu une AMM le 09/02/2024 dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des CVO récurrentes éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible.

### **Indications de l'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) selon les recommandations françaises en vigueur (PNDS)**

- Il s'agit du seul traitement médicamenteux de fond de la drépanocytose dans l'indication CVO récurrentes. En cas d'échec d'HC (mauvaise tolérance, ou persistance des manifestations vaso-occlusives sous HC), il n'existe aucun autre traitement médicamenteux. Les difficultés d'observance représentent une cause fréquente d'inefficacité clinique.
- Selon le PNDS de l'enfant et adolescent mis à jour en mars 2024, la recommandation actuelle est de proposer l'HC à tous les enfants SS et S/β 0 thalassémiques<sup>11</sup> :

<sup>8</sup> Autre nom : hydroxyurée

<sup>9</sup> Le médicament a obtenu le 20/07/2022 un avis favorable de la Commission de la transparence pour sa prise en charge mais n'est à ce jour pas remboursé.

<sup>10</sup> Périmètre de l'autorisation d'accès précoce renouvelée le 15/06/2023 par la HAS :

« Traitement de l'anémie hémolytique sévère causée par la drépanocytose chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et après avis d'un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose :

- en association à l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC), chez les patients ne répondant pas suffisamment à un traitement bien conduit par HU/HC ;
- en monothérapie chez les patients intolérants ou non éligibles à HU/HC »

<sup>11</sup> La place de l'hydroxycarbamide chez l'enfant a été actualisée pour être élargie par rapport à la version du PNDS de 2014.

- Après la première manifestation douloureuse de la drépanocytose, dès lors qu'elle a nécessité un recours médical pour confirmer le diagnostic de CVO (dactylite chez le nourrisson) ;
- Après le premier STA ;
- Ou enfant ayant un taux d'Hb de base < 8 g/dl (hors AMM) ;
- Ou enfant ayant un EDTC limite (intra- et/ou extracrânien).
- Selon les recommandations françaises de l'adulte (PNDS 2014 et Habibi 2015) :
  - Les indications de l'HC concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite Sβ0-thalassémie, avec un des deux critères suivants :
    - Trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive ;
    - Un syndrome thoracique aigu grave ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu,
- L'HC peut être proposée dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée (hors AMM)<sup>12</sup>.

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

**Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation**

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                            | Indication de l'AMM                                                                                       | Date de<br>l'avis           | SMR                    | ASMR                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>                                                 |                                                                                                           |                             |                        |                                                |
| XROMI 100<br>mg/mL, solution<br>buvable<br>(Hydroxycarba-<br>mide)<br>LUCANE PHARMA | Prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans. | 24/03/2021<br>(inscription) | Important<br>(ISP non) | ASMR V par rapport à SIKLOS (hydroxycarbamide) |

Ce traitement est pris en charge et disponible en France.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- HYDREA (hydroxycarbamide) : avant la mise sur le marché de SIKLOS (hydroxycarbamide), la spécialité HYDREA (hydroxycarbamide) était utilisée hors AMM et recommandée dans la prévention des complications vaso-occlusives de la drépanocytose. Actuellement, compte tenu de la mise à disposition de SIKLOS (hydroxycarbamide) et de XROMI (hydroxycarbamide) ayant une AMM dans cette indication, elle n'est plus retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.
- La thérapie génique CASGEVY (exagamglogène autotemcel), qui a obtenu une AMM le 09/02/2024 dans le traitement de la drépanocytose sévère uniquement chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des CVO récurrentes éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible. Ce traitement n'est à ce jour pas disponible en France dans le cadre du droit commun

<sup>12</sup> En 2021, postérieurement à la publication de ce PNDS, la demande d'extension d'AMM de SIKLOS (hydroxycarbamide) dans le traitement de l'anémie hémolytique a été refusée par l'EMA eu égard aux données cliniques jugées insuffisantes pour documenter son rapport bénéfice/risque.

EMA. Rapport d'évaluation de l'AMM européenne (EPAR) de SIKLOS (hydroxycarbamide) du 22/07/2021 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_ar.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/siklos-h-c-000689-ii-0047-epar-assessment-report-variation_ar.pdf)

EMA. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome. 23/07/2021.

(en cours d'évaluation par la Commission) et il a obtenu une autorisation d'accès précoce uniquement chez les patients présentant des CVO récurrentes malgré un traitement par hydroxycarbamide et dont la sévérité de la maladie est établie (cf. décision HAS du 11 juillet 2024).

### ➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de moelle osseuse, seul traitement curatif actuellement disponible, est notamment indiquée après échec d'un traitement par hydroxycarbamide (persistance de manifestations vaso-occlusives) à dose maximale tolérée.

Dans la prise en charge des CVO, les transfusions sont généralement réservées en seconde ligne, après HC, en cas de récurrence de STA ou de crises vaso-occlusives fréquentes et sévères.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans la prévention des CVO récurrentes. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de molécules efficaces, bien tolérées, facilitant l'observance et améliorant la qualité de vie des patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

#### 3.1.1 Rappel des conclusions précédentes de la CT

L'examen initial de SIKLOS (hydroxycarbamide) dans la prévention des CVO dans la drépanocytose avait reposé sur un dossier bibliographique, en particulier sur l'étude MSH (Multicenter Study of Hydroxyurea)<sup>13</sup> versus placebo réalisée chez l'adulte et sur l'étude de Ferster et al.<sup>14</sup> versus chez l'enfant. Les principales conclusions de la Commission au regard des résultats des études déjà examinés dans ses précédents avis sont rappelées ci-après.

#### Avis d'inscription SIKLOS (hydroxycarbamide) 1 000 mg du 24/07/2007

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

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

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Ferster A et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anaemia: a pediatric clinical trial. Blood 1996;88:1960-4

*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). »*

### **Avis d'inscription SIKLOS (hydroxycarbamide) 100 mg du 25/05/2011**

Pour rappel, les conclusions de la Commission avaient été les suivantes : « *Par rapport à l'évaluation de 2007 de la spécialité SIKLOS 1000 mg, aucune nouvelle étude clinique évaluant l'efficacité de SIKLOS n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande d'inscription du dosage à 100 mg. La recherche bibliographique a permis d'identifier des essais cliniques versus placebo et des études observationnelles ayant évalué l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez l'adulte et l'enfant. Dans ces études, l'hydroxycarbamide a montré son efficacité pour réduire la fréquence des crises vaso-occlusives, les besoins transfusionnels, la fréquence et la durée des hospitalisations chez les patients atteints de drépanocytose. De plus, une augmentation de l'hémoglobine fœtale a été mise en évidence.*

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

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

### **Avis de renouvellement d'inscription avec demande de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire du 30/05/2018**

Le laboratoire avait notamment déposé les données observationnelles issues de l'étude de cohorte ESCORT-HU (cf. 3.4.1 du présent avis) ainsi que les données de tolérance issues de la pharmacovigilance. La Commission avait considéré que les nouvelles données versées n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.

#### **3.1.2 Nouvelles données disponibles**

Dans le cadre de cette demande de réévaluation de la population cible, le laboratoire a présenté de nouvelles données cliniques d'efficacité et une actualisation des données de tolérance de l'hydroxycarbamide (HC) chez des patients drépanocytaires.

Toutes les nouvelles études présentées sont issues d'une revue de la littérature ; aucune n'a évalué spécifiquement la spécialité SIKLOS.

Seuls seront décrits dans le présent avis les résultats finaux de l'étude observationnelle ESCORT-HU<sup>15,16</sup> (cf.4 données d'utilisation), étude de cohorte prospective menée en Europe dans le cadre du PGR, dont les premiers résultats avaient déjà été pris en compte par la CT.

Les études fournies visant à évaluer l'efficacité de l'HC ne seront pas décrites du fait de leur méthodologie et/ou de leurs objectifs :

- Quatre études contrôlées randomisées ayant évalué des schémas posologiques différents de ceux retenus par l'AMM, et n'évaluant pas, ou de façon peu robuste, l'effet sur les CVO (objectif principal autre que l'évaluation de l'effet sur les CVO) :
  - Etude NOHARM<sup>17</sup> : étude monocentrique (Ouganda), en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué un traitement par HC à dose fixe ( $20 \pm 2,5$  mg/kg/j) en prévention du paludisme clinique chez des enfants drépanocytaires âgés de 1 à 4 ans. Ces données sont décrites dans le RCP.
  - Etude NOHARM MTDi<sup>18</sup> : étude monocentrique (Ouganda), en double aveugle, chez des enfants ayant participé à l'étude NOHARM, ayant comparé 2 modalités de traitement par HC : groupe à dose fixe (environ 20 mg/kg/j) et groupe avec escalade de dose pour atteindre la dose maximale tolérée (jusqu'à 30 mg/kg/j) sur le taux d'hémoglobine. Ces données sont décrites dans le RCP.
  - Etude SPRING<sup>19</sup> et étude SPRINT<sup>20</sup> : comparaison de la posologie 10 mg/kg/j versus 20 mg/kg/j, à dose fixe, en prévention de l'AVC ou de l'AIT, chez des enfants drépanocytaires avec vélocités anormales au Doppler transcrânien (études arrêtées pour futilité) ;
  - Etude NDEPTH<sup>21</sup> : comparaison de la méthode standard d'escalade de dose à une méthode utilisant une équation de prédiction dont l'objectif était d'évaluer le délai d'atteinte de la dose maximale tolérée ;
- Six études non comparatives :
  - 2 études évaluant l'effet de l'HC sur les vélocités transcrâniennes chez des enfants drépanocytaires : étude EXTEND<sup>22</sup>, étude SACRED<sup>23,24</sup> (étude monocentrique de phase 2) ;

<sup>15</sup> De Montalembert M et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study Am J Hematol. 2021;96:1223–1231.

<sup>16</sup> Habibi A et al. Outcomes of Pregnancy in Sickle Cell Disease Patients: Results from the Prospective ESCORT-HU Cohort Study. Biomedicine 2023, 11, 597. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020597>

<sup>17</sup> Opoka RO et al. Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. Blood. 2017;130(24):2585-2593

<sup>18</sup> John CC et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. N Engl J Med 2020;382:2524-33

<sup>19</sup> Abdullahi SU et al. Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022 Jan; 9 (1): e26-e37

<sup>20</sup> Abdullahi SU et al. Hydroxyurea for secondary stroke prevention in children with sickle cell anemia in Nigeria: a randomized controlled trial. Blood 23 FEBRUARY 2023 | VOLUME 141, NUMBER 8, 825-833.

<sup>21</sup> George A et al. Novel dose escalation to predict treatment with hydroxyurea (NDEPTH): A randomized controlled trial of a dose prediction equation to determine maximum tolerated dose of hydroxyurea in pediatric sickle cell disease. Am J Hematol. 2020 Sep;95(9):E242-E244. doi: 10.1002/ajh.25883.

<sup>22</sup> Rankine-Mullings A et al. Hydroxycarbamide treatment reduces transcranial Doppler velocity in the absence of transfusion support in children with sickle cell anaemia, elevated transcranial Doppler velocity, and cerebral vasculopathy: the EXTEND trial. British Journal of Haematology, 2021, 195, 612–620

<sup>23</sup> Sanchez LM et al. Building capacity to reduce stroke in children with sickle cell anemia in the Dominican Republic : the SACRED trial. 30 NOVEMBER 2018 • VOLUME 2, SUPPLEMENT 1, 50-53

<sup>24</sup> Nieves RM et al. Hydroxyurea with Dose Escalation to Reduce Primary Stroke Risk in Children with Sickle Cell Anemia in Dominican Republic: The Sacred Trial. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 451–452. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-168324>

- Etude SCRIPP<sup>25</sup> observationnelle, évaluant l'association entre les évolutions des vitesses intracrâniennes et les taux d'Hb et d'HbF sous traitement par HC chez des enfants drépanocytaires ;
- Etude TREAT<sup>26,27</sup>, monocentrique de phase I/II, évaluant une stratégie personnalisée du choix de la posologie d'HC guidée par la pharmacocinétique avec analyse de l'induction de l'HbF ;
- Etude SPIN<sup>28,29</sup> monocentrique de faisabilité, menée dans la perspective du projet de l'étude SPRING ;
- Etude REACH<sup>30,31</sup> de phase I/II évaluant la faisabilité, la tolérance et les bénéfices d'un traitement par HC chez des enfants drépanocytaires en Afrique subsaharienne.

Le laboratoire a par ailleurs présenté les résultats de 3 études portant spécifiquement sur la tolérance :

- Etude Pecker et al. 2020<sup>32</sup> portant sur l'effet de l'HC sur la réserve ovarienne ;
- Étude Berthaut et al. 2017<sup>33</sup> portant sur l'effet de l'HC sur la spermatogénèse ;
- Etude Oliveira et al. 2019<sup>34</sup> portant sur l'effet de l'HC sur l'ADN des cellules mononuclées du sang périphérique. Les résultats ne seront pas décrits du fait que l'HC était évaluée à des doses inférieures à celles recommandées par l'AMM ;

## 3.2 Nouvelles données de tolérance

### 3.2.1 Données issues d'études cliniques

Dans l'étude de Pecker et al. 2020<sup>32</sup>, les résultats de taux d'hormone anti-müllérienne (AMH), indicateur de la réserve ovarienne, obtenus chez des femmes ayant participé à l'étude Multicenter Study of Hydroxyurea (MSH) versus placebo, suggèrent que la réserve ovarienne est réduite de manière prématurée chez les femmes souffrant de drépanocytose et que le traitement par HC contribue à cet effet (analyses post-hoc sur un effectif de 56 femmes).

<sup>25</sup> Estep JH et al. What drives transcranial Doppler velocity improvement in paediatric sickle cell anaemia: analysis from the Sickle Cell Clinical Research and Intervention Program (SCCRIP) longitudinal cohort study. *British Journal of Haematology*, 2021, 194, 463–468

<sup>26</sup> McGann PT et al. Robust Clinical and Laboratory Response to Hydroxyurea Using Pharmacokinetically Guided Dosing for Young Children with Sickle Cell Anemia. *Am J Hematol*. 2019 August ; 94(8): 871–879. doi:10.1002/ajh.25510

<sup>27</sup> Quinn CT et al. Early initiation of hydroxyurea (hydroxycarbamide) using individualised, pharmacokinetics-guided dosing can produce sustained and nearly pan-cellular expression of fetal haemoglobin in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2021 August ; 194(3): 617–625. doi:10.1111/bjh.17663

<sup>28</sup> Galadanci N et al. Feasibility Trial for Primary Stroke Prevention in Children with Sickle Cell Anemia in Nigeria (SPIN Trial). *Am J Hematol*. 2017 August ; 92(8): 780–788. doi:10.1002/ajh.24770

<sup>29</sup> Galadanci N et al. Moderate fixed-dose hydroxyurea for primary prevention of strokes in Nigerian children with sickle cell disease: Final results of the SPIN trial. *Am J Hematol*. 2020 September ; 95(9): E247–E250. doi:10.1002/ajh.25900

<sup>30</sup> McGann PT et al. Realizing Effectiveness Across Continents with Hydroxyurea: Enrollment and Baseline Characteristics of the Multicenter REACH Study in sub-Saharan Africa. *Am J Hematol*. 2018 August ; 93(4): 537–545. doi:10.1002/ajh.25034

<sup>31</sup> Tshilolo L et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2019;380:121-31.DOI: 10.1056/NEJMoa1813598

<sup>32</sup> Pecker LH et al. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamid. *British Journal of Haematology*, 2020, 191, 880–887

<sup>33</sup> Berthaut I et al. Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after 6 months of treatment. *Blood, Letter to the Editor* 23 November 2017 x Volume 130, Number 21, 2354-2356

<sup>34</sup> De Oliveira EA et al. Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(4):1-5

L'étude de Berthaut et al. 2017<sup>33</sup> portant sur l'effet de l'HC sur la spermatogénèse, confirme le risque déjà connu d'altération significative de la spermatogénèse.

### 3.2.2 Données issues de l'étude observationnelle ESCORT-HU<sup>15</sup>

Dans l'étude observationnelle ESCORT-HU, qui a inclus 1 906 patients suivis sur une période médiane de 45 mois, le profil de tolérance de l'hydroxycarbamide observé chez les adultes et les enfants est apparu similaire à celui déjà connu. Aucun nouveau risque n'a été identifié.

La neutropénie et la thrombopénie ont été globalement les EI les plus fréquents, le plus souvent résolus avec une réduction de dose temporaire ou permanente (3 patients sortis de l'étude). Le risque de neutropénie est apparu plus élevé chez les enfants que chez les adultes (3,3 pour 100 PA contre 1,2 ; RR [IC 95%] : 1,92 [1,33 ; 2,77]).

Les toxicités cutanées ont été les EI les plus fréquemment rapportés chez l'adulte, avec un taux de 6,9 pour 100 PA contre 1,3 dans la population de moins de 18 ans (le plus souvent sécheresse de la peau et pigmentation des ongles).

Au total, 33 décès ont été rapportés dans l'étude. Le lien de causalité avec le traitement à long terme par HC n'a pas pu être exclu dans un cas fatal de syndrome myélodysplasique rapporté chez un adulte.

D'après le RCP, les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque plus élevé de neutropénie et un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'alopécie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans présentaient un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'ulcère cutané, d'alopécie, de prise de poids et d'anémie par rapport aux patients adultes.

Au total, 125 grossesses ont été rapportées chez 101 femmes : 110 avec exposition à l'HC (généralement durant le 1er trimestre) et 15 sans exposition à l'HC. Dix-sept avortements spontanés ont été rapportés. Aucune malformation parmi les nouveau-nés ou aucune mort maternelle n'a été rapporté.

### 3.2.3 Modifications de RCP

Depuis le dernier examen par la CT en 2016, des modifications ont été apportées au RCP notamment pour y ajouter les éléments suivants en section « 4.8 Effets indésirables » :

- Les données issues de l'étude ESCORT-HU :

« Population pédiatrique.

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont généralement similaires à ceux des adultes. Les données de pharmacovigilance d'une étude observationnelle avec SIKLOS (Escort HU) sur un grand nombre de patients (n = 1 906) atteints de drépanocytose montrent que les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque plus élevé de neutropénie et un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'alopécie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans présentaient un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'ulcère cutané, d'alopécie, de prise de poids et d'anémie par rapport aux patients adultes.

- Nouvel effet indésirable « très rare » : lupus érythémateux cutané et systémique.

### 3.2.4 Données issues de la pharmacovigilance

La première AMM pour SIKLOS (hydroxyurée) a été accordée le 07/12/1967 (première AMM européenne le 29/06/2007). A la date du PSUR le plus récent (#18 en date du 29 août 2022), SIKLOS (hydroxyurée) était autorisé dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Guatemala, au Cameroun et en République du Congo.

Depuis le précédent avis de la Commission, six nouveaux PSUR internationaux couvrant la période du 29 juin 2016 au 28 juin 2022 ont été rédigés. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence sur la base de ces données.

## 3.3 Données d'utilisation

### 3.3.1 Etude observationnelle ESCORT-HU

Le laboratoire a fourni une mise à jour des données observationnelles issues de l'étude de cohorte ESCORT-HU, débutée en janvier 2009, après inclusion de 1 906 patients. L'inclusion des patients a pris fin le 30 juin 2017.

Pour rappel, il s'agit d'une étude de cohorte européenne demandée par l'EMA dans le cadre du plan de gestion des risques de SIKLOS (hydroxycarbamide), multicentrique, prospective, chez les patients drépanocytaires âgés de plus de 2 ans traités par SIKLOS (hydroxycarbamide) et suivis jusqu'à 10 ans, ayant pour objectif de colliger les données de tolérance à long terme sur l'utilisation de l'hydroxycarbamide. Un minimum de 12 mois de suivi était requis.

#### 3.3.1.1 Rappel des données prises en compte dans l'avis de renouvellement d'inscription du 30/05/2018

« Au total 51 centres participent dans 3 pays (Allemagne, France, Grèce).

Au 1er 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.

Une analyse ancillaire (non publiée) a été réalisée à la demande de la FDA chez les patients pédiatriques (< 18 ans) de l'étude. Au 1er 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  $-1,35 \pm 2,15$  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 foetale (HbF) entre avant et 6 mois au minimum après l'instauration de SIKLOS (N=47 patients ; différence absolue de  $8,01 \pm 8,38\%$ ).*

### *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 ».*

### 3.3.1.2 Résultats finaux

Au total 1906 patients ont été inclus entre janvier 2009 et juin 2017 par 62 centres participants dans 4 pays (Allemagne, France, Grèce, Italie), dont la majorité en France (83% de la population totale issue de 53 centres).

**L'objectif principal était l'évaluation du profil de tolérance de l'HC à long terme.**

La dose initiale recommandée par l'EMA était de 15 mg/kg/j, sans tentative systématique d'atteindre la dose maximale tolérée (DMT). L'augmentation de la dose était indiquée en cas de récurrences de crises vaso-occlusives.

Parmi les patients inclus, 45% (n=849) étaient âgés de moins de 18 ans et 55% étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 9,1 ans pour les enfants (<18 ans) et de 35,2 ans pour les adultes ( $\geq 18$  ans). La majorité des patients avait une forme homozygote SS (84,7%) ou hétérozygote S $\beta$ + (7,0%).

La durée médiane de suivi était de 45 mois. La dose moyenne d'HC après un an était de 20,6 mg/kg/jour pour les enfants et de 16,4 mg/kg/jour pour les adultes.

Soixante-quatorze pourcents (74%) des patients ont reçu de l'HC en raison de crises vaso-occlusives (53,0%) ou de STA (21,4%) avec en moyenne 2,9 crises (DS, 2,6) avec hospitalisation dans l'année précédant l'inclusion.

Après 1 an de traitement, les analyses suggèrent une diminution du nombre de crises vaso-occlusives douloureuses de plus de 48h (moyenne de  $1,6 \pm 2,1$  versus  $0,9 \pm 1,6$  crises dans la population des moins de 18 ans, soit une diminution de 40%, et de  $1,8 \pm 2,6$  versus  $0,9 \pm 1,9$  crises dans la population adulte, soit une diminution de 50%), ainsi qu'une diminution des jours d'hospitalisation pour drépanocytose (moyenne de  $9,7 \pm 12,1$  versus  $5,5 \pm 10,1$  dans la population des moins de 18 ans et de  $8,1 \pm 13,4$  versus  $4,4 \pm 10,8$  dans la population adulte) et du pourcentage de patients ayant eu recours aux transfusions (45,6% versus 24,6% dans la population des moins de 18 ans et de 39,1 versus 17,3 dans la population adulte). Quatre patients sont sortis de l'étude du fait de crises vaso-occlusives récurrentes.

Du fait des limites méthodologiques de ce type d'étude, les résultats de ces comparaisons avant/après sont à interpréter avec prudence.

### 3.4 Données de remboursement

Selon les données d'Open Médic, le nombre de patients ayant eu un remboursement de SIKLOS (hydroxycarbamide) en 2023 était de :

- SIKLOS 100 mg (hydroxycarbamide) : 6 801 patients,
- SIKLOS 1 000 mg (hydroxycarbamide) : 3 638 patients.

## 4. Discussion

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues d'une revue de la littérature. Aucune nouvelle étude contrôlée n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité SIKLOS (hydroxycarbamide). Ces études n'avaient pas pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'hydroxycarbamide sur la prévention des CVO et ont été conduites le plus souvent à des posologies différentes de celles validées par l'AMM. Ainsi, bien que les résultats soient en faveur de l'efficacité de l'HC sur la prévention des CVO, leur portée reste limitée pour documenter son efficacité dans le cadre de son AMM.

Les données mises à jour de l'étude observationnelle ESCORT-HU, après inclusion de 1906 patients, soutiennent également l'efficacité de l'HC sur les CVO. Dans cette étude, dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance à long terme, le profil de tolérance observé était cohérent avec celui déjà connu et rapporté dans la littérature. Il a néanmoins été observé que les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque plus élevé de neutropénie et un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'alopécie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans présentaient un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'ulcère cutané, d'alopécie, de prise de poids et d'anémie par rapport aux patients adultes (nouvelles informations ajoutées au RCP). A noter qu'environ 26% des patients drépanocytaires inclus dans cette cohorte étaient traités dans une autre indication que celle validée par l'AMM (CVO/STA).

A noter que depuis le dernier examen par la CT, le lupus érythémateux cutané et systémique a été identifié comme nouvel effet indésirable très rare.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

**Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.**

SIKLOS (hydroxycarbamide) est un traitement de première intention dans la prévention des complications vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, conformément aux recommandations en vigueur.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des crises vaso-occlusives.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe une alternative thérapeutique à base du même principe actif.
- ➔ SIKLOS (hydroxycarbamide) est un traitement de première intention dans la prévention des complications vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose chez les patients âgés de plus de 2 ans, conformément aux recommandations en vigueur.

### ➔ Intérêt de santé publique

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de l'ISP : SIKLOS (hydroxycarbamide) est susceptible d'avoir un impact de santé publique dans cette indication.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIKLOS (hydroxycarbamide) reste important l'indication de l'AMM « 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 ».**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SIKLOS (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 AMM et aux posologies de l'AMM.**

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Population cible

### 5.4.1 Rappel des précédentes évaluations

#### Avis initial d'inscription du 7/11/2007

« 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 ».

### **Avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire du 30/05/2018**

« 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)<sup>35,36</sup>.

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 personnes en France)<sup>37</sup>. 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 française<sup>38</sup> 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. »**

#### **5.4.2 Réévaluation de la population cible**

La population cible de SIKLOS (hydroxycarbamide) correspond aux patients drépanocytaires symptomatiques âgés de plus de 2 ans, ayant des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu. Il s'agit en particulier des patients ayant présenté au moins 3 hospitalisations pour crise vaso-occlusive dans une année et/ou en cas de récurrence d'un syndrome thoracique aigu<sup>1</sup>.

<sup>35</sup> HAS, PNDS - ALD 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, Janvier 2010. Disponible sur [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald\\_10\\_guide\\_drepano\\_adulte\\_web.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf)

<sup>36</sup> Avis de la Commission de la Transparence SIKLOS du 07/11/2007.

<sup>37</sup> 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-delongue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

<sup>38</sup> 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.

Une étude française<sup>39</sup> publiée en 2021 et portant sur une analyse de l'EGB entre 2006 et 2016 estimait la population de patients drépanocytaires comprise entre 19 800 et 32 400 en 2016 en France. En considérant le nombre de nouveau-nés dépistés chaque année (environ 500)<sup>40</sup>, le nombre de patients drépanocytaires serait compris entre 22 800 et 35 400 patients en 2022 (les patients de moins de 2 ans ne sont pas éligibles à SIKLOS (hydroxycarbamide) conformément à son AMM).

A noter néanmoins qu'une autre étude française plus récente (Brousse 2023)<sup>41</sup>, basée sur le SNDS, a identifié 22 619 patients drépanocytaires entre 2012 et 2018 (dont 21 668 patients vivants sur l'année 2018) et que 15 790 patients ont été prises en charge en 2021 au titre du dispositif des affections de longue durée (ALD) pour « syndromes drépanocytaires majeurs ».

La proportion de patients ayant au moins 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an ou une récurrence de STA (soit au moins 2 STA) peut être approchée à partir de cette étude de Brousse 2023<sup>41</sup>. Dans celle-ci, parmi les 20 412 patients drépanocytaires identifiés et bénéficiaires du régime général, 3 855 patients dits « sévères » remplissaient le critère « au moins 2 CVO<sup>42</sup> (incluant les STA) dans l'année précédant la date l'index ou 4 CVO dans les 2 années précédant la date index », soit 19% (n=3 855/20 412) de la population.

Dans cette même étude, parmi les 20 412 patients drépanocytaires identifiés et bénéficiaires du régime général, 2 671 patients dits « non sévères » avaient bénéficié d'au moins une dispensation d'HU sur la période de l'étude, soit 13% (n=2 671/20 412) de la population. On peut émettre l'hypothèse qu'une partie de cette population serait traitée efficacement dans l'indication mais présenteraient des CVO récurrentes sans traitement.

Ainsi, malgré les incertitudes liées à cette approche, la population cible de SIKLOS (hydroxycarbamide) serait comprise entre 19% et 32% des patients drépanocytaires.

**Au total, la population cible est ainsi estimée entre 4 300 et 11 000 patients au maximum.**

**A noter que selon les données de la base Open Médic de l'Assurance Maladie, 6 801 patients ont bénéficié d'un remboursement de SIKLOS (hydroxycarbamide) 1 000 mg et 3 638 patients d'un remboursement de SIKLOS (hydroxycarbamide) 100 mg en 2023. Certains patients pouvant être traités simultanément avec les deux dosages, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement en 2023 serait compris entre 6 801 et 10 439. Parmi ces patients, la proportion de ceux ayant pu bénéficier d'une prescription hors AMM dans des indications autres que la prévention des CVO (incluant les STA) récurrentes ne peut être quantifiée à partir de cette base. Elle peut néanmoins être estimée à environ 26% des patients drépanocytaires selon les données de l'étude de cohorte européenne ESCORT-HU.**

<sup>39</sup> Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. PLoS One. 2021;16:e0253986.

<sup>40</sup> Rapport d'activité Programme National du dépistage néonatal. Année 2022. [Synthese\\_RA\\_final.pdf \(depistage-neonatal.fr\)](#)

<sup>41</sup> Brousse V, Bernaudin F, Melaine A, et al. Severity and burden of sickle cell disease in France: a nationwide realworld study. Haematologica. 2023;108(9):2476–2486.

<sup>42</sup> Les CVO correspondaient aux hospitalisations pour CVO, séquestration hépatique, séquestration splénique, priapisme sévère ou STA.

## 5.5 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnements

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