

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

*hydroxycarbamide***HYDREA 500 mg, gélules**

Boîte de 20 gélules (CIP : 3 4 009 305 126 8 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XX05 (Autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- «Leucémies myéloïdes chroniques.- Polyglobulie primitive.- Thrombocytémie essentielle.- Splénomégalie myéloïde, myélofibroses. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 08/12/1997 Rectificatif : 24 septembre 2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX05 hydroxycarbamide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité HYDREA réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2005 (JO du 25/10/2007), puis à nouveau pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er février 2006, la Commission a considéré que le service médical rendu de HYDREA était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Leucémies myéloïdes chroniques.
- Polyglobulie primitive.
- Thrombocytémie essentielle.
- Splénomégalie myéloïde, myélofibroses. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études cliniques ayant inclus des patients avec une thrombocytémie essentielle, et un risque vasculaire élevé, qui n'ont pas été prises en compte, étant donné les limites méthodologiques suivantes :

- une étude de phase III randomisée en simple aveugle ayant évalué chez 259 patients la non-infériorité l'anagrélide versus l'hydroxycarbamide en termes de taux de plaquettes,

d'hémoglobulinémie, de concentration leucocytaire et en termes de survenue d'événements thromboemboliques, selon une marge de non-infériorité de 10 % ; l'analyse de non-infériorité n'a été réalisée sur la population en per protocole¹.

- une étude ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association hydroxyurée/ aspirine à l'association anagrélide/aspirine, chez 809 patients à risque de thrombose atteints de thrombocytémie essentielle et de profils hétérogènes, limitant l'interprétation des résultats².

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 22 mars 2004 au 21 mars 2014). Durant cette période, un signal a été identifié, il s'agit de lésions de type vascularite cutanée, incluant des ulcères et la gangrène.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 24 septembre 2008), notamment concernant les rubriques suivantes :

- « 4.2 Posologie » : ajout d'une recommandation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- « 4.3 Contre-indications » : ajout d'une contre-indication en cas d'hypersensibilité ou en association avec le vaccin anti-marijuana
- « 4.8 Effets indésirables » et « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout du risque de survenue des vascularites cutanées et de survenue de leucémies secondaires.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2015), HYDREA a fait l'objet de 69 327 prescriptions, principalement dans la polyglobulie essentielle (33 %). Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la leucémie myéloïde chronique^{3,4,5}, la polyglobulie primitive, la thrombocytémie, et la myélofibrose^{6,7} ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte .

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} février 2006, la place d'HYDREA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Gisslinger and al. ANAHDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013 ;121(10):14720-8

² Harrison C, Campbell P, Wheatley K, et Al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353:33-45.

³ ESMO (European Society for Medical Oncology). Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl7:vii72-7.

⁴ Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013 122(6):872-84.

⁵ NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2013. Novembre 2012.

⁶ Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S et Al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108:1158-64;

⁷ Mesa RA, Barosi G, Cervantes F, Reilly JT et Al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Disease overview and non-transplant treatment options. *Best Practice & Research Clinical Hematology* 2006 ;19 : 495-517

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} février 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Leucémie myéloïde chronique

- ▀ La leucémie myéloïde chronique (LMC) engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ L'hydroxycarbamide peut être utilisé en phase de prétraitement avant l'inhibiteur de tyrosine kinase, jusqu'à ce que le diagnostic de LMC soit confirmé, ou en traitement de recours chez les patients présentant une contre-indication absolue aux inhibiteurs de tyrosine kinase ou pour lesquels une allogreffe de CSH est contre-indiquée.

5.1.2 Polyglobulie primitive

- ▀ La maladie de Vaquez (ou polyglobulie primitive) est une affection grave. Elle entraîne des complications à court terme (accidents thrombotiques artériels et veineux) et à long terme (transformation en leucémie aigüe ou en myélofibrose) qui engagent le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ HYDREA est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement de la polyglobulie primitive

5.1.3 Thrombocytémie essentielle

- ▀ La thrombocytémie essentielle est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques principalement artériels qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ L'hydroxycarbamide est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement de la thrombocytémie essentielle

5.1.4 Splénomégalie myéloïde, myélofibrose

- ▀ La myélofibrose est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement symptomatique, le traitement curatif étant l'allogreffe.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ L'hydroxycarbamide est un traitement de 1^{ère} intention en cas de forme proliférative

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

05.2 Recommandations de la Commission

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnements**

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