

**Siklos<sup>®</sup>**  
hydroxycarbamide



**AMM officielle de l'hydroxyurée dans la  
drépanocytose:  
Apports et modalités de prescriptions.**

*Bernard DAUVERGNE  
Gilles TACHON*

# Siklos® Statut orphelin & AMM Européenne

- **Régularisation de la situation hors AMM** de HU dans la drépanocytose
  - Demande des cliniciens
  - Demande des Autorités de Santé
- **Statut orphelin**
  - AMM centralisée pour maladie rare
  - **Exclusivité d'indication de 10 ans de l'HU dans la drépanocytose** au niveau européen

# Siklos®

## Statut orphelin & AMM Européenne

- **Régularisation de la situation hors AMM** de HU dans la drépanocytose
  - Demande des cliniciens
  - Demande des Autorités de Santé
- **Statut orphelin**
  - AMM centralisée pour maladie rare
  - **Exclusivité d'indication de 10 ans de l'HU dans la drépanocytose** au niveau européen
- **Conséquences**
  - Développement d'une **présentation spécifique** permettant de fines adaptations de doses
  - Un **libellé d'AMM clair** (indication, posologies, conditions, contre-indications...)
  - Responsabilités dans cette indication: ADDMEDICA et EMEA (≠ hors AMM)
- **Engagements** (Plan de gestion des risques liés à l'utilisation de Siklos)
  - **Communication spécifique** auprès du corps médical et des patients
  - Mise en place d'un **suivi de cohorte** au niveau européen
  - Plan de pharmacovigilance renforcé

# Siklos® Libellé d'AMM



- **Siklos est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique**
- **Posologie**
  - dose initiale d'hydroxycarbamide : **15 mg/kg/j**
  - dose habituelle comprise entre **15 et 30 mg/kg/j**
  - *cas exceptionnel*: dose maximale de **35 mg/kg/j**
  - La dose de Siklos peut être ajustée au poids corporel par **palier de 250 mg** en utilisant le **quart d'un comprimé**.

# Siklos® Adaptation posologique



**Poids du patient**  
**57 kg**

Doses	Dose recherchée (mg/kg/jour)	Dose journalière calculée (mg)	Nombre de comprimés par jour	Dose journalière effective (mg)	Dose réelle (mg/kg/jour)
<b>Minimale</b>	15	855	3/4	750	13,2
	20	1 140	1 1/4	1 250	21,9
	25	1 425	1 1/2	1 500	26,3
<b>Maximale</b>	30	1 710	1 3/4	1 750	30,7
<b>Exceptionnelle</b>	35	1 995	2	2 000	35,1

# Siklos® Adaptation posologique



**Poids du patient**  
**71 kg**

Doses	Dose recherchée (mg/kg/jour)	Dose journalière calculée (mg)	Nombre de comprimés par jour	Dose journalière effective (mg)	Dose réelle (mg/kg/jour)
<b>Minimale</b>	15	1 065	<b>1</b>	1 000	14,1
	20	1 420	<b>1 1/2</b>	1 500	21,1
	25	1 775	<b>1 3/4</b>	1 750	24,6
<b>Maximale</b>	30	2 130	<b>2 1/4</b>	2 250	31,7
<b>Exceptionnelle</b>	<b>35</b>	<b>2 485</b>	<b>2 1/2</b>	<b>2 500</b>	<b>35,2</b>

# Siklos®

## Adaptation posologique



Poids du patient

**15 kg**

Doses	Dose recherchée (mg/kg/jour)	Dose journalière calculée (mg)	Nombre de comprimés par jour	Dose journalière effective (mg)	Dose réelle (mg/kg/jour)
<b>Minimale</b>	15	225	1/4	250	16,7
	20	300	1/4	250	16,7
	25	375	1/2	500	33,3
<b>Maximale</b>	30	450	1/2	500	33,3
<b>Exceptionnelle</b>	35	525	1/2	500	33,3

# Siklos®

## Adaptation posologique



**Poids du patient**

**38 kg**

Doses	Dose recherchée (mg/kg/jour)	Dose journalière calculée (mg)	Nombre de comprimés par jour	Dose journalière effective (mg)	Dose réelle (mg/kg/jour)
<b>Minimale</b>	15	570	1/2	500	13,2
	20	760	3/4	750	19,7
	25	950	1	1 000	26,3
<b>Maximale</b>	30	1 140	1 1/4	1 250	32,9
<b>Exceptionnelle</b>	35	1 330	1 1/4	1 250	32,9

# Siklos 100 mg

- L'AMM Siklos est assortie d'une demande de mise à disposition d'une forme 100 mg
- Le produit est fabriqué (comprimés 100 mg)
- Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est à l'étude

# Siklos®

## Conditions de prescription et suivi



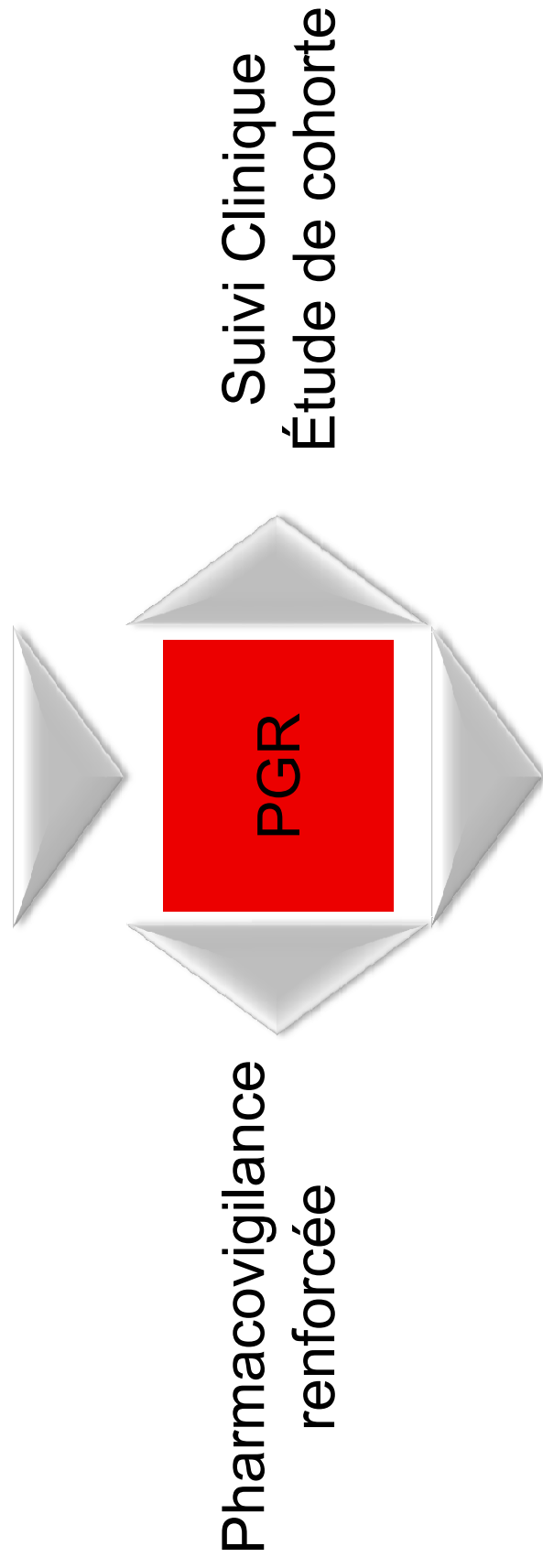
- Prescription initiale hospitalière annuelle:
- Réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

« Le traitement par Siklos doit être instauré par un médecin ayant une bonne expérience de la prise en charge de la drépanocytose »

- Renouvellement non restreint
- Surveillance particulière avant et pendant le traitement
  - Hématologique, hépatique et rénal
- Distribué en pharmacies de ville

# AMM avec PGR

L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques



Plan de minimisation des risques

Outils permettant une meilleur communication produit avec les patients, leurs familles, les médecins, le personnel soignant...

# Siklos® Suivi de cohorte

Plan de Gestion des  
Risques

## **ESCORT-HU** *European Scd COhort-HU*

- **2 000 patients sous Siklos suivis pendant 10 ans**
- **Moyens :**
  - Construire une base de données Européenne via des e-CRF
- **Objectifs :**
  - Répondre à l'EMA sur les **points de tolérance à éclaircir**
  - **Fédérer l'expertise Européenne**
  - Exploiter des données au niveau Européen

# Objectifs

Collecter des informations de tolérance long terme sur Siklos® en pratique courante:

- Fréquence des cancers, ulcères cutanés, retards de croissance, dépression médullaires, aménorrhées
- Tolérance dans des sous groupes de population
- Fréquence des crises vaso-occlusives
- La mortalité et le taux de survie

# Methodologie

- Multicentrique, prospective, non interventionnelle, chez des patients traités par Siklos et suivi jusqu'à 10 ans
- Tous les patients relevant de Siklos® dans les 8 ans suivant sa commercialisation afin d'atteindre 2000 patients
- Evaluation à l'inclusion, puis tous 1 à 3 mois en fonction de la pratique habituelle des centres.

## Critères de recrutement

- Patients des deux sexes au dessus de 2 ans
- Présentant des symptômes:
  - Crises vaso-occlusives récurrentes pouvant entraîner l'hospitalisation
  - ATCD de syndrome thoracique aigu
- Relevant de Siklos®, en accord avec le RCP
- Ayant été informé par le médecin de l'essai, et consentant à participer.

# Critères d'évaluation: tolérance

- **Principal :**
  - **Fréquence des AE et SAE**
    - Fréquence des cancers
    - Fréquence des ulcères cutanés
    - Fréquence des hypoplasies médullaire responsables de l'arrêt de Siklos®
- **Secondaire**
  - **Fréquence des aménorrhées**
  - **Retard de croissance**
  - **Suivi des grossesses et devenir des enfants**
  - **Fréquence des événements indésirables imprévus**

## Critères d'évaluation généraux:

- Mortalité et taux de survie
- Fréquences des crises vaso occlusives
  - **Syndrome thoracique**
  - **AVC**
  - **Séquestration splénique**
- Hospitalisations dues aux crises vaso-occlusives
- Fréquence des transfusions sanguines

# Siklos® Outils de communications spécifiques

Plan de Gestion des Risques

- **Pour les médecins**
  - **Guides de traitement avec les éléments clés suivants :**
    - Nécessité de **numérations sanguines** régulières et d'un ajustement posologique
    - Nécessité d'une **contraception**
    - Risques pour la **fertilité de l'homme et de la femme, risque potentiel pour le fœtus et l'allaitement**
    - Suivi de la **croissance des enfants traités**
    - **Manipulation** des comprimés cassés
    - Prise en charge des réactions indésirables

- **Pour les médecins**
  - **Guides de traitement avec les éléments clés suivants :**
    - Nécessité de **numérations sanguines** régulières et d'un ajustement posologique
    - Nécessité d'une **contraception**
    - Risques pour la **fertilité de l'homme et de la femme, risque potentiel pour le fœtus et l'allaitement**
    - Suivi de la **croissance des enfants traités**
    - **Manipulation** des comprimés cassés
    - Prise en charge des réactions indésirables
- **Pour les patients**
  - **Pack d'information avec en plus les éléments clés suivants :**
    - Principaux **signes et symptômes de réactions indésirables graves**
    - Quand consulter en urgence le prestataire de soins
    - Information sur les crises ou les infections

**Siklos®** Now you can  
hydroxycarbamide

First specific treatment of  
Sickle Cell Syndrome

## Posters

Prevention of recurrent painful vaso-occlusive crisis including acute chest syndrome in paediatric and adult patients suffering from symptomatic Sickle Cell Syndrome

First specific treatment of  
Sickle Cell Syndrome

**Siklos®** Now  
hydroxycarbamide you can

Scientific  
brochure

**addmedica**

Sickle Cell Syndrome

# Now you can Patien le

