

# Hydroxyurée en maladie falciforme : discussion stratégique pour en potentialiser les bénéfices pour tous les patients

Rencontre du CRSP - Montréal - 13 décembre 2023

**Stéphanie Forté, MD, MSc**

Hématologue CHUM et CHUSJ

Cogestionnaire du Centre des maladies héréditaires des globules rouges au CHUM (SANGRE)

Chercheuse régulière, Carrefour de l'innovation, CRCHUM

Professeure adjointe de clinique, Université de Montréal

# Conflits d'intérêts

- **Consultante :**
  - Novo Nordisk, Vertex, BMS, Pfizer
- **Investigatrice :**
  - Agios
- **Discussion de l'utilisation hors indication de l'hydroxyurée\***

\* la maladie falciforme ne fait pas partie des indications listées par Santé Canada pour l'hydroxyurée

# Mission et priorités

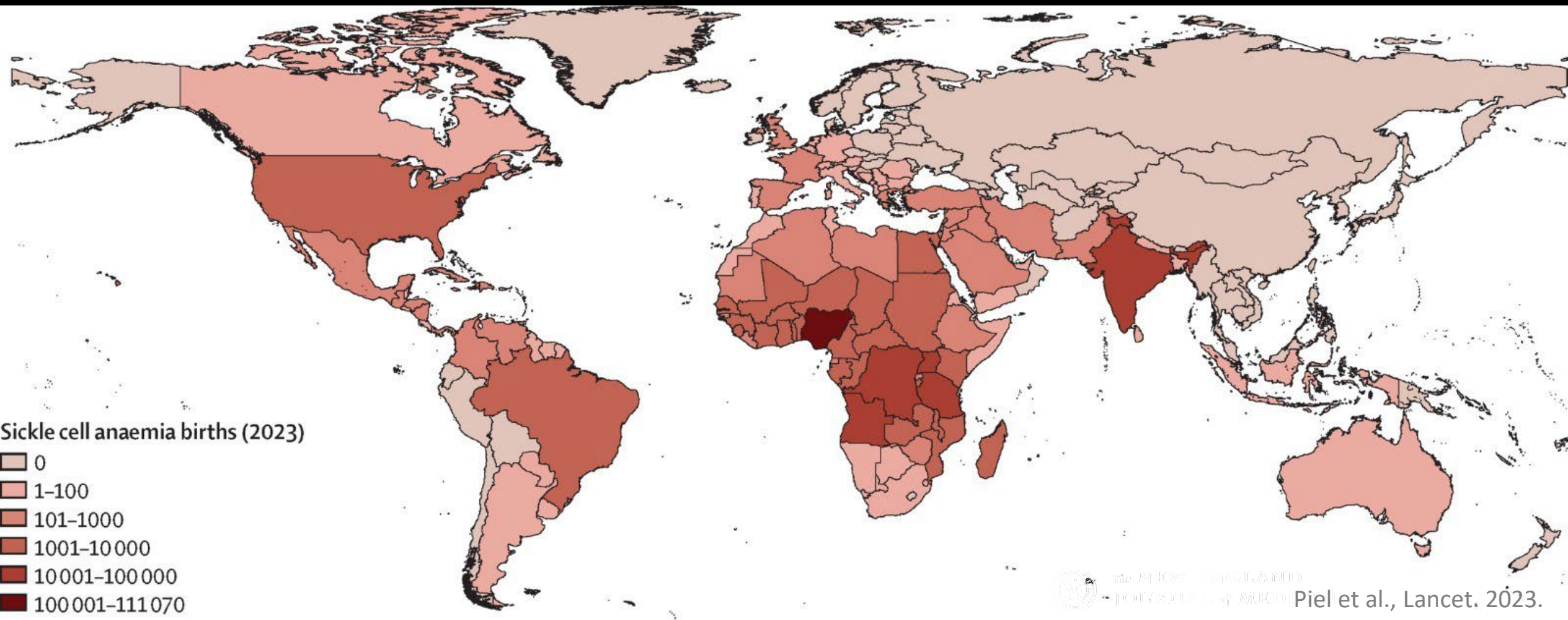
- **Offrir des soins excellents et inclusifs à tous les patients avec la maladie falciforme au Québec**
- **Priorités :**
  - Améliorer la communication de l'information sur l'hydroxyurée
  - Surmonter les barrières à l'adhérence à l'hydroxyurée
  - Développer un partenariat à long terme centré sur le patient

# Objectifs de la présentation

- Réviser les données récentes d'efficacité et d'innocuité spécifiques à l'utilisation de l'hydroxyurée en maladie falciforme
- Proposer des stratégies pour en potentialiser l'effet
- Identifier des partenaires-clés parmi la communauté de pharmaciens montréalais

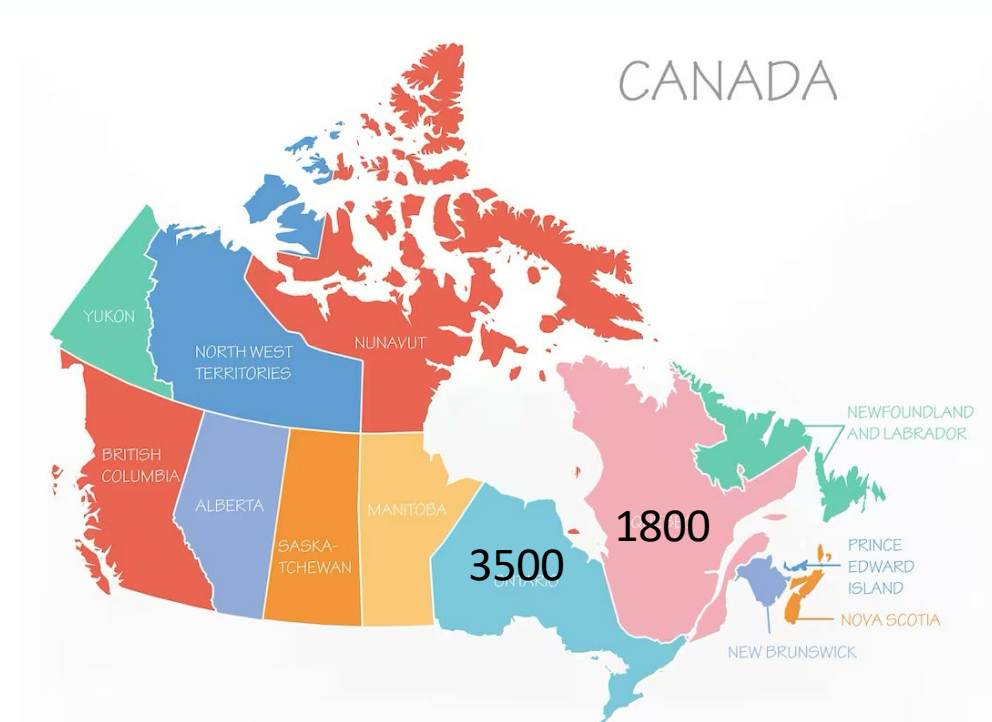
# La maladie falciforme : Un enjeu de santé mondiale

Nombre estimé d'individus vivant avec la maladie falciforme en 2023



# Un enjeu local aussi

- **Maladie génétique la plus fréquente au Canada**
  - ~6800 patients au Canada<sup>1,2</sup>
  - ~1800 patients au Québec<sup>3</sup>
- **Population grandissante**
  - Survie à 18 ans proche de 100%
  - Migration
  - Dépistage néonatal



<sup>1</sup>Association d'anémie falciforme du Canada

<sup>2</sup>Sickle Cell Awareness Group of Ontario

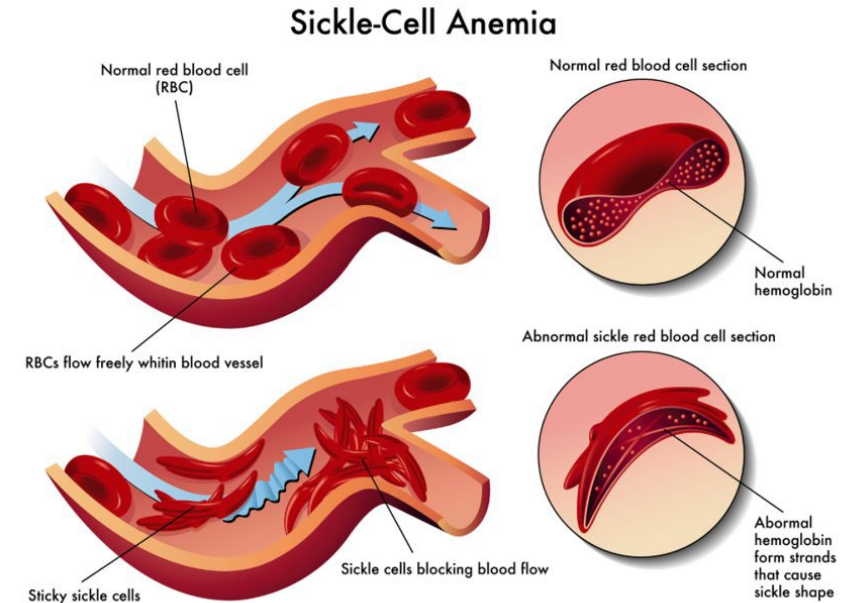
<sup>3</sup>Communication personnelle, Nancy Robitaille, HémaQuébec

# Les différents types de maladie falciforme

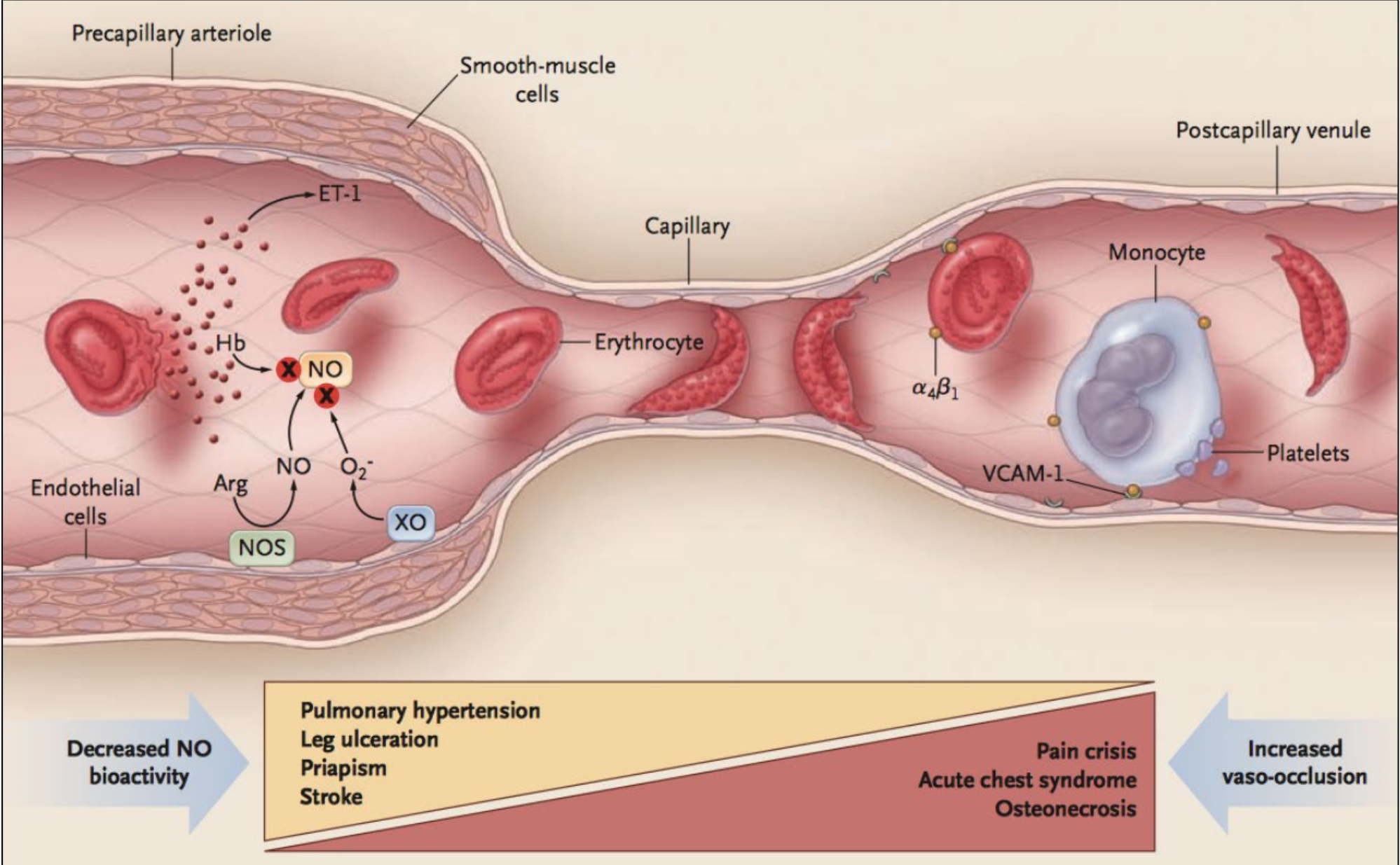
- SS
- S $\beta^0$
- S $\beta^+$
- SC
- Formes rares :
  - SD, SE, SO, SLe<sup>pore</sup>, etc.

Anémie falciforme

Maladie falciforme

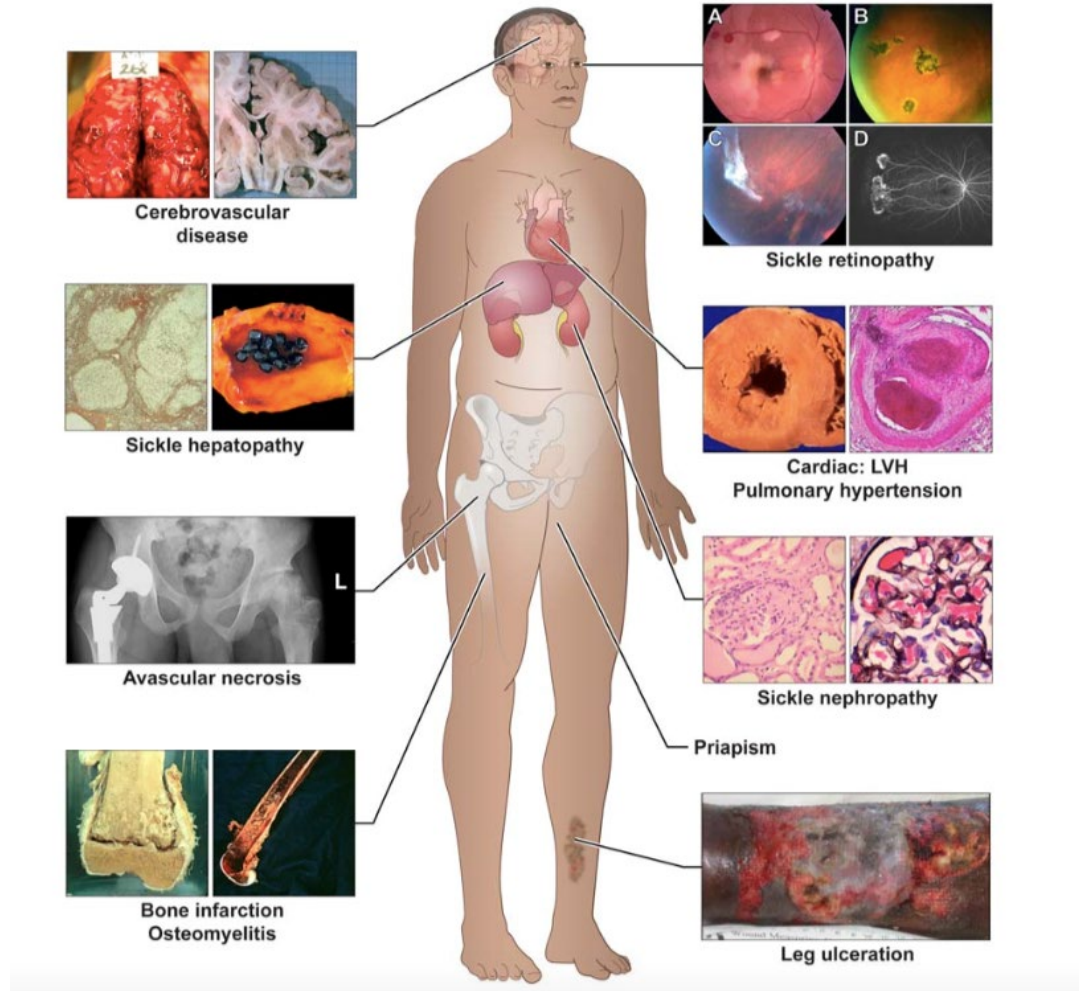




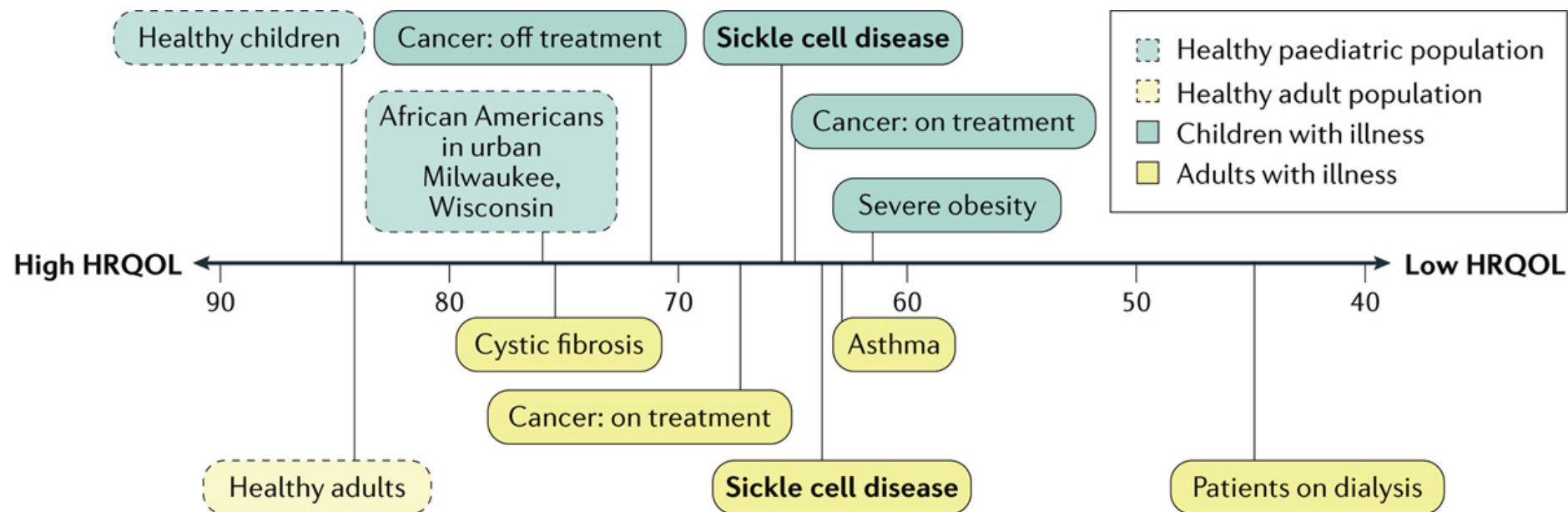




# Une maladie multisystémique



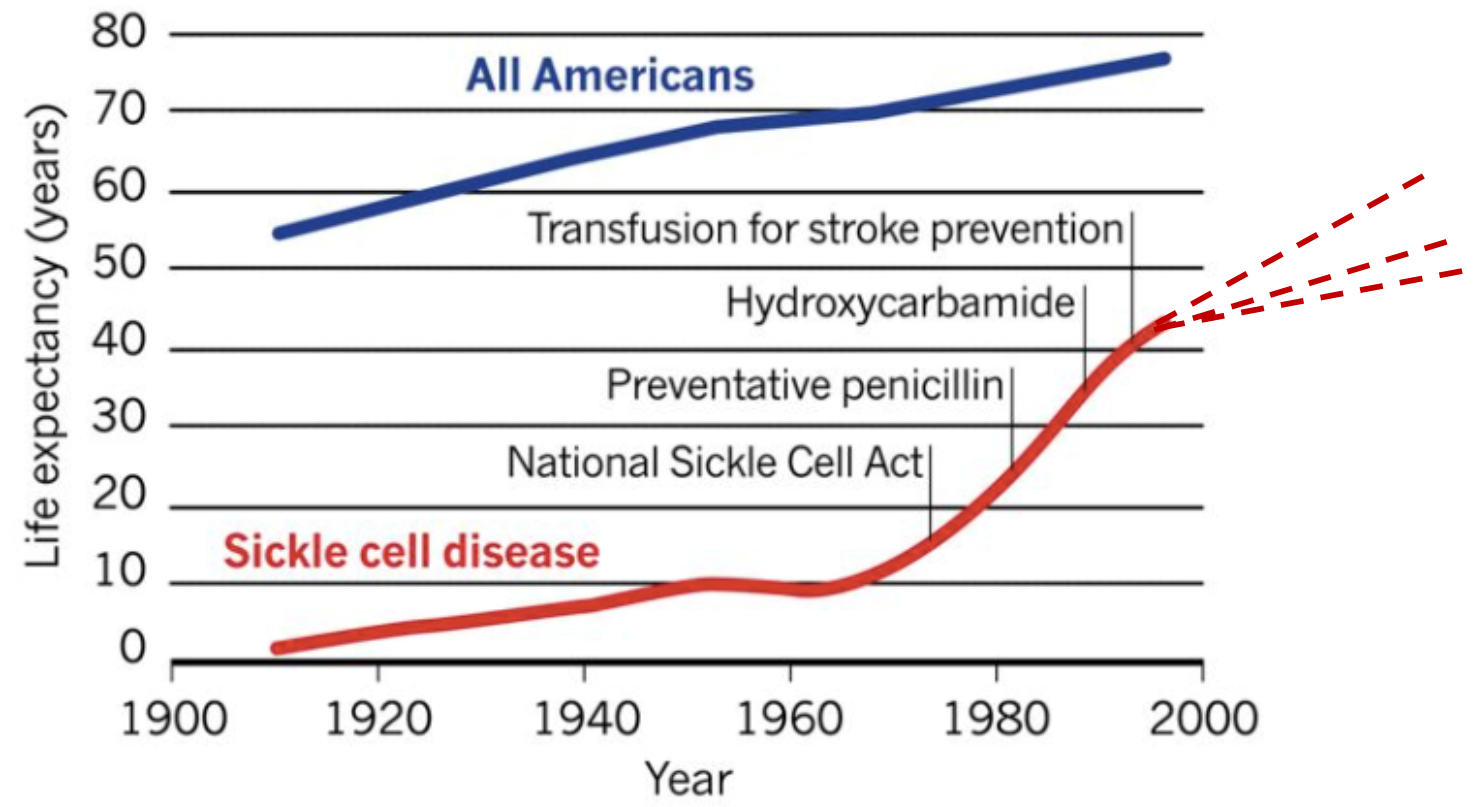
# Une maladie loin d'être "bénigne"



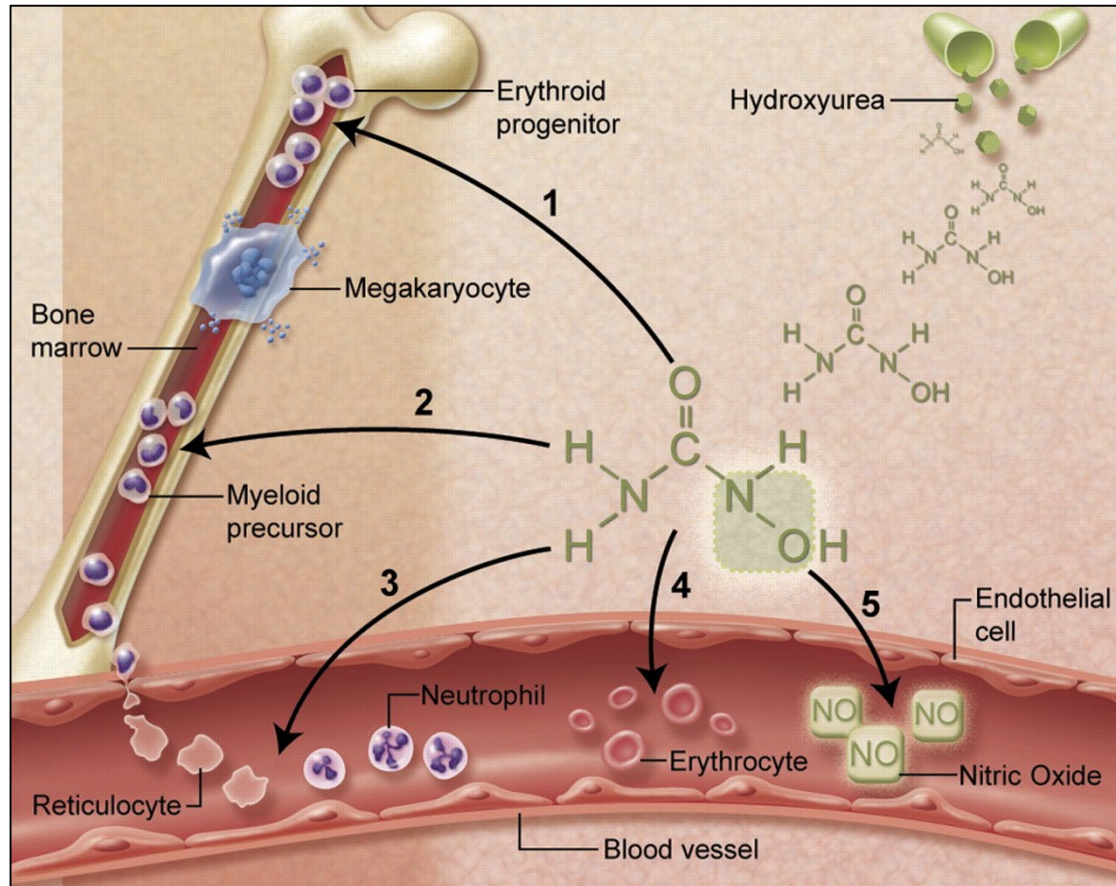
Nature Reviews | Disease Primers



# Amélioration de la survie



# Mécanismes d'action de l'hydroxyurée



1. ↑ de HbF et des cellules F
2. ↓ GB ↓ réticulocytes
3. ↓ adhésion, meilleure rhéologie
4. ↓ hémolyse
5. ↑ de la disponibilité de NO



# Induction de l'hémoglobine F par l'hydroxyurée

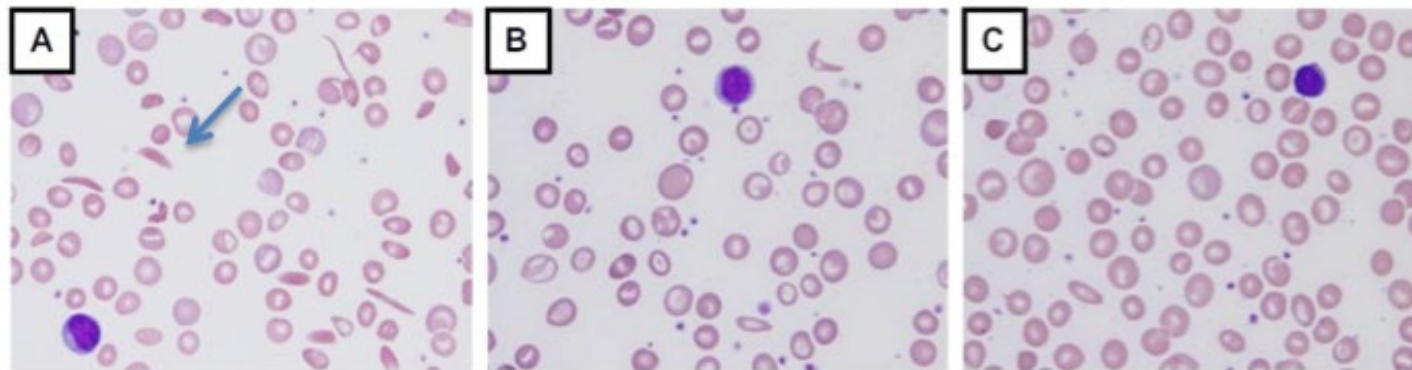
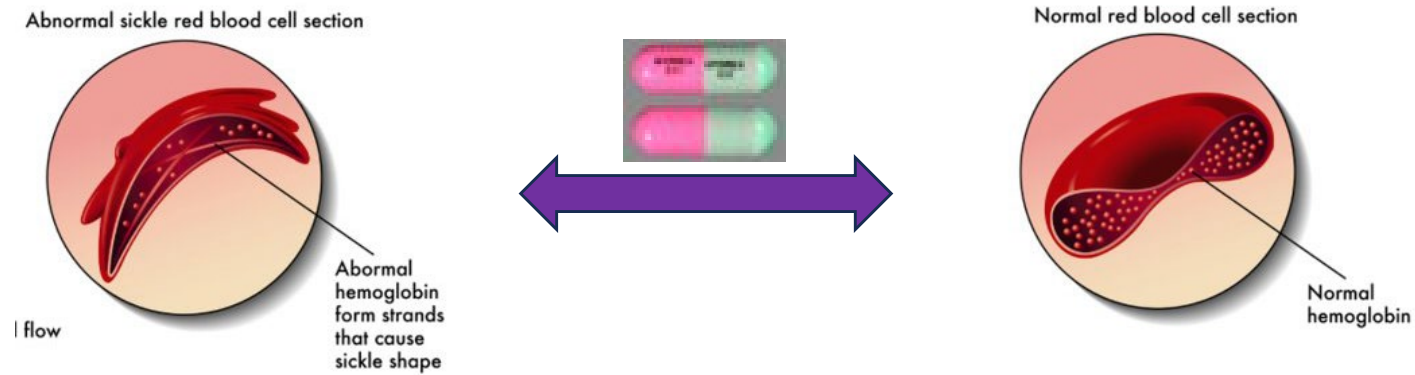
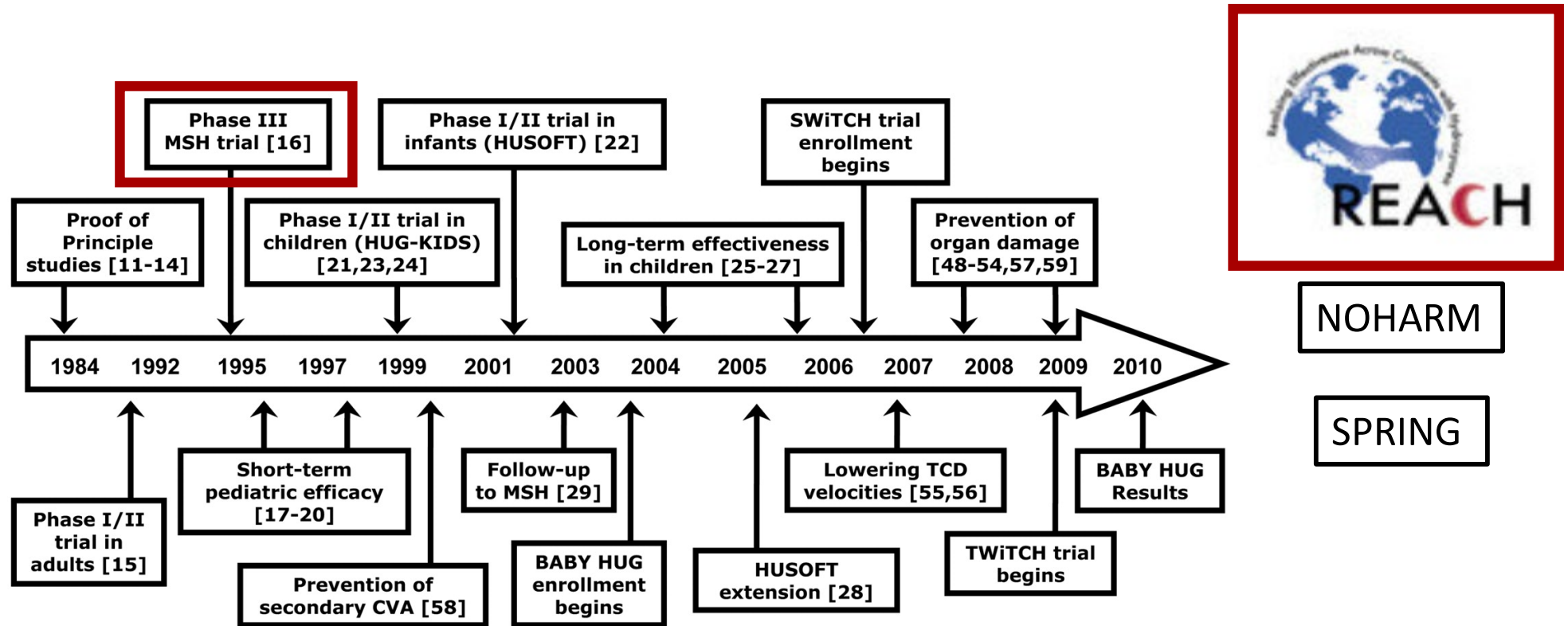


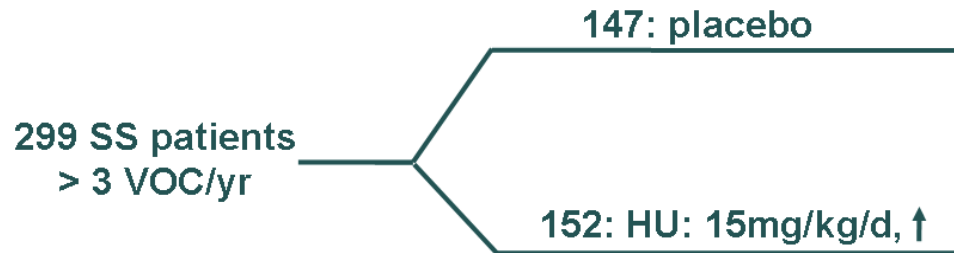
Figure used with permission from Ware, RE Blood 2010; 115(26):5300-11



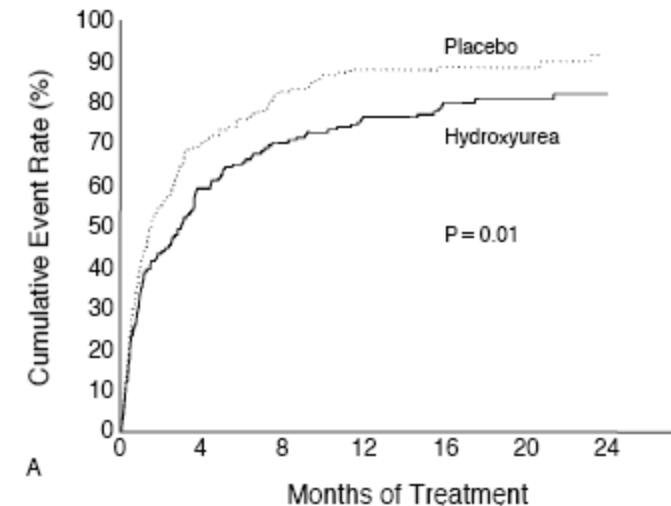
# 40 ans de données probantes sur l'hydroxyurée en maladie falciforme



# L'hydroxyurée à dose maximale tolérée réduit les CVO, STA, hospitalisations et transfusions



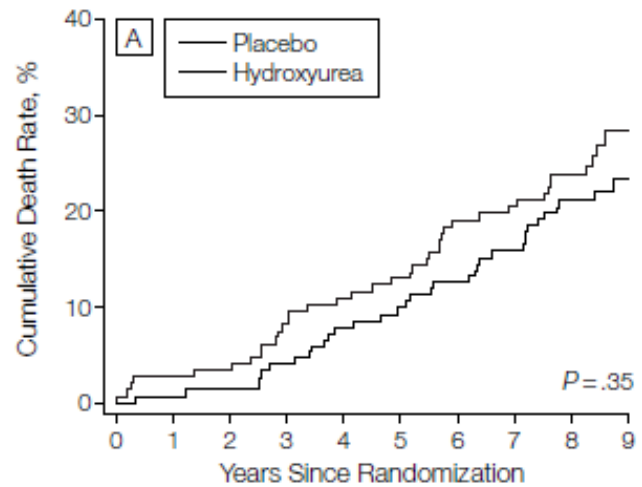
	HU (N=152)	Placebo (N=147)	p
Median rate of VOC	2.5/yr	4.5/yr	<0.001
N pts with ACS	25	51	<0.001
N pts transfused	48	73	=0.001
death	2	5	n.s.
stroke	not available	not available	n.s.



CVO = crise vaso-occlusive; STA = syndrome thoracique aigu

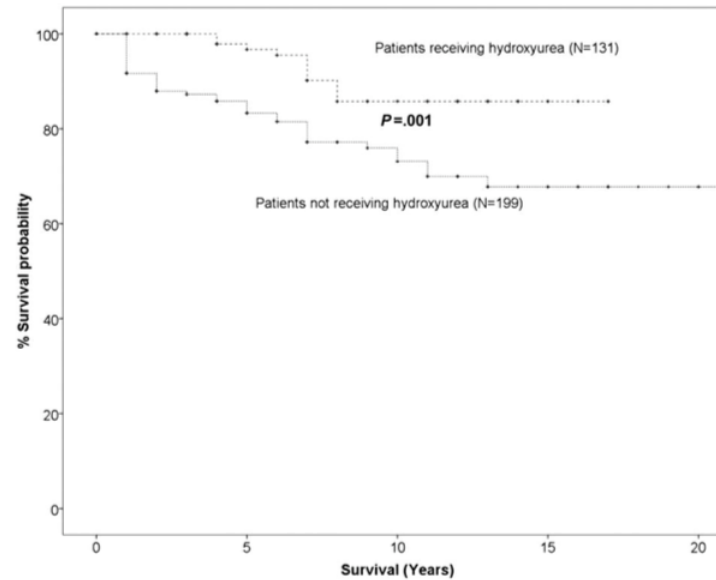
# L'hydroxyurée est associée à une survie prolongée

US CA

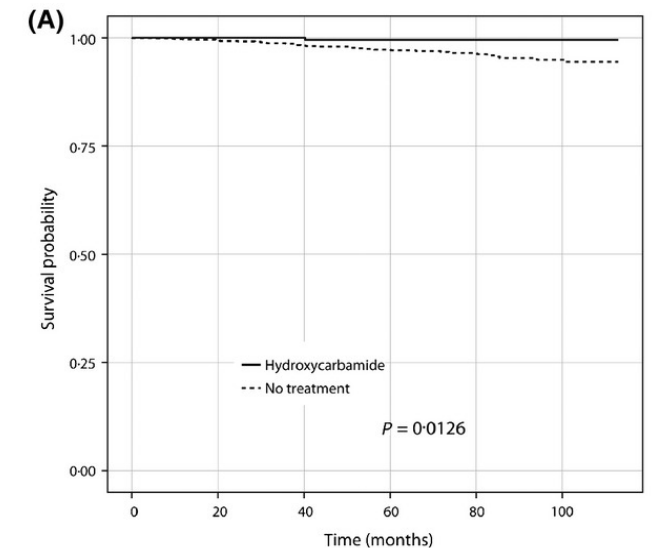


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hydroxyurea	152	151	150	146	140	137	133	128	120	77
Placebo	147	143	142	135	131	128	119	117	112	59

GR



BR



	0	20	40	60	80	100
Hydroxycarbamide	267	252	204	143	80	56
No treatment	1493	1147	870	591	344	202

Number at risk

# L'hydroxyurée est associée à moins d'organopathies terminales

**Table 2.** Cause of Death According to Original Treatment Assignment in Patients in the MSH

Causes of Death*	Original Treatment Assignment	
	Hydroxyurea, No. (%) (n = 152)	Placebo, No. (%) (n = 147)
Total deaths	36 (23.7)	39 (26.5)
Pulmonary disease	7 (4.6)	14 (9.5)
Death during crisis	4 (2.6)	5 (3.4)
Sepsis/infection	2 (1.3)	3 (2.0)
Cardiovascular disease	1 (0.7)	2 (1.4)
Cerebrovascular	6 (3.9)	0
Hepatic disease	2 (1.3)	2 (1.4)
Gastrointestinal disease	2 (1.3)	1 (0.7)
Renal disease	1 (0.7)	3 (2.0)
Unintentional injury/homicide	3 (2.0)	4 (2.7)
Undetermined	4 (2.6)	1 (0.7)
Not yet classified	4 (2.6)	4 (2.7)

Abbreviation: MSH, Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia.

\*The single death from malignancy in the MSH Patients' Follow-up occurred after data files were closed for this analysis and is not included in this table.

**Table 4.** Causes of death in HU and non-HU patients

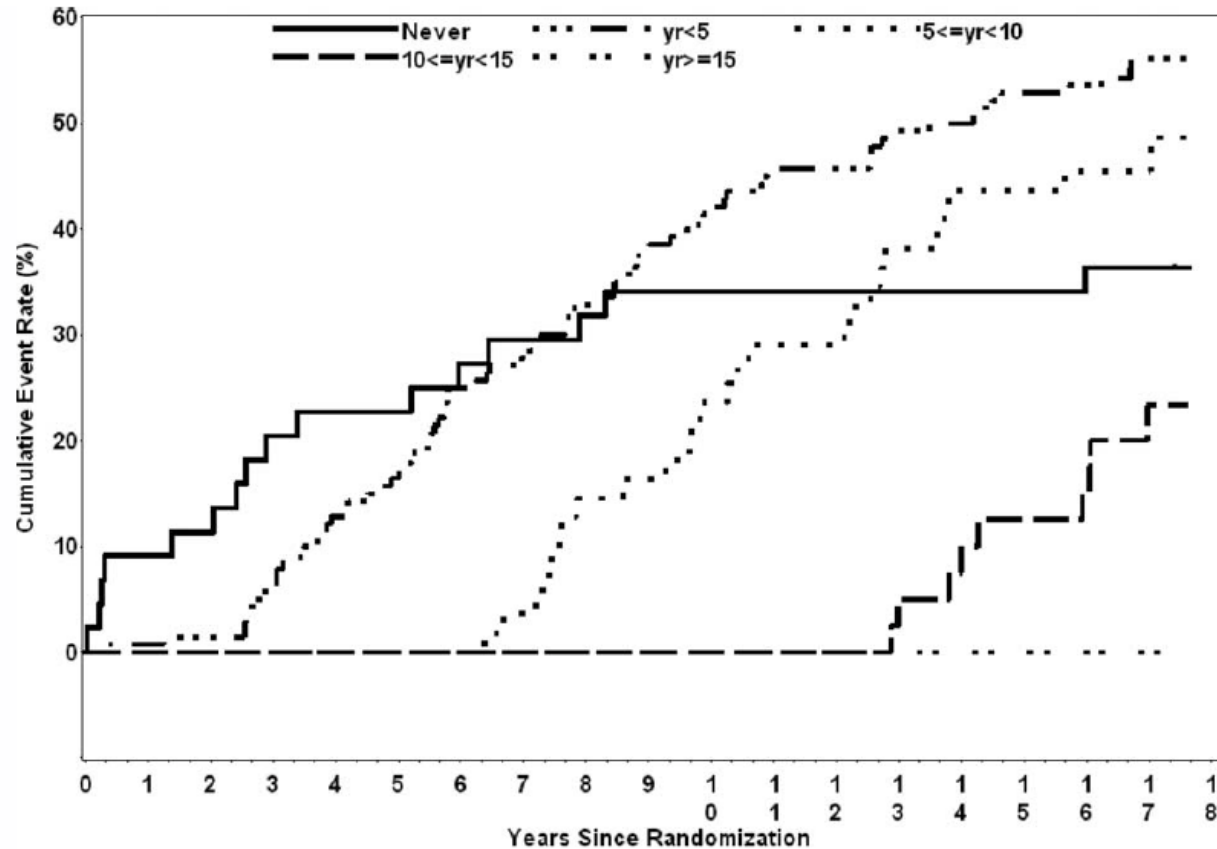
Cause of death	HU patients (13/131 = 9.9%)	Non-HU patients (49/199 = 24.6%)
Liver dysfunction	1	10
Pulmonary hypertension	8	8
Stroke	3	10
Sudden death	3	5
Vasocclusion crisis	1	6
Acute chest syndrome	1	5
Sepsis	1	1
Heart failure	2	2
Intervention	1	2

Causes of death were diagnosed contemporaneously by study staff in 45 of 62 patients who died in the center hospital. In all other patients the cause of death was diagnosed by the respective doctors of the hospitals where the death was happened; no autopsy was performed in these patients.

HU indicates hydroxyurea.

**Pas de risque accru de cancer**

# Une durée de traitement sous hydroxyurée plus longue est associée à une meilleure survie



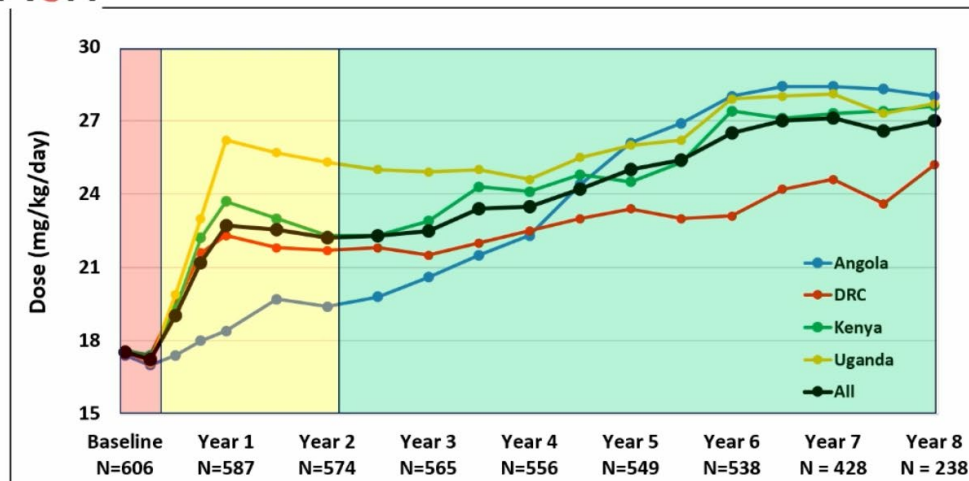


# Les effets cliniques de l'hydroxyurée à dose maximale tolérée sont supérieurs à ceux d'un régime à dose fixe

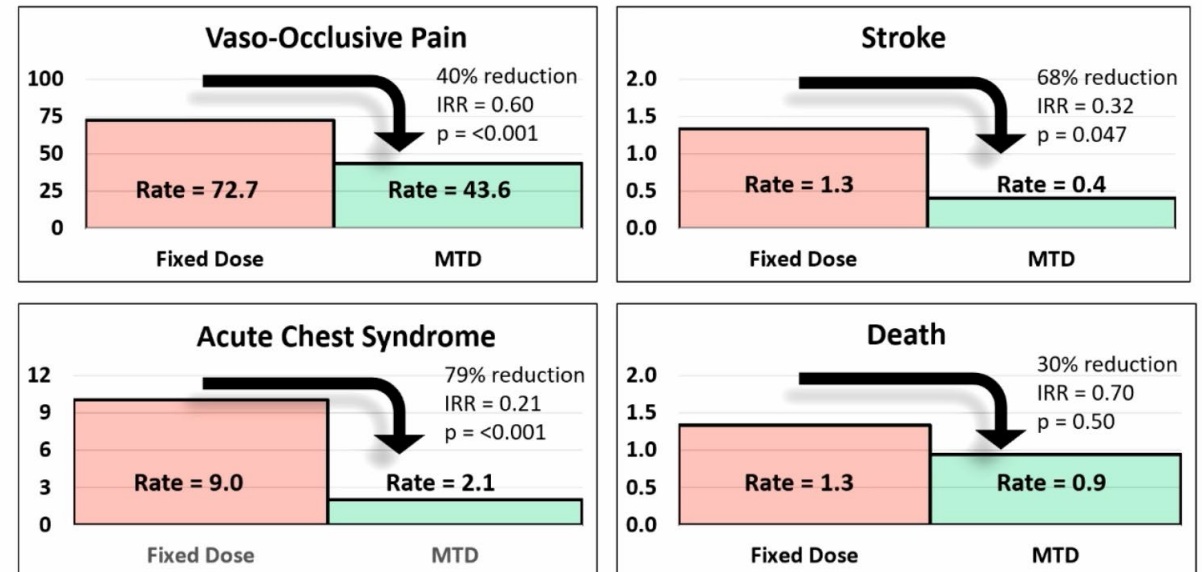
## Étude africaine de faisabilité – enfants avec anémie falciforme



Hydroxyurea Dose Over Time



Hydroxyurea Dose and Clinical Events



# Effets cliniques additionnels :

## Diminution des infections par malaria et autres infections

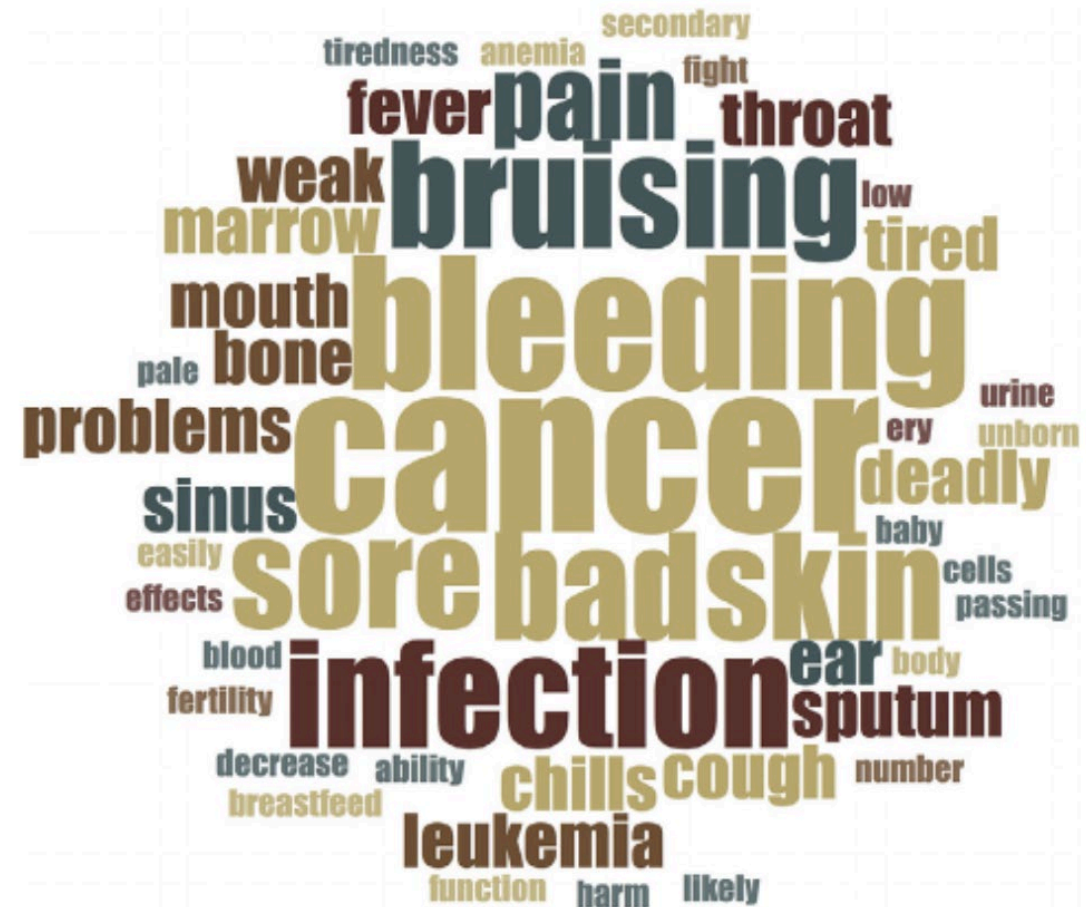
	Fixed Dose	MTD		
Clinical Events	Rate	Rate	IRR	p-value
Painful Events	72.7	43.6	0.60	<0.001
Acute Chest	10.0	2.1	0.21	<0.001
Primary Stroke	0.35	0.18	0.52	0.55
Secondary Stroke	18.6	4.5	0.27	0.061
Malaria	32.8	18.8	0.58	<0.001
Non-malarial infections	124.9	64.8	0.52	<0.001
Serious Adverse Events	7.7	3.1	0.42	0.0003
Death	1.3	0.9	0.70	0.50

# Définition de dose maximale tolérée

- Dose d'hydroxyurée entre 15 et 35 mg/kg
- Variable selon le patient, le génotype, l'âge, les réserves martiales
- Dose qui peut induire des cytopénies acceptables et tolérées
  - PLQ > 75-100
  - Neutropénie > 1.0
  - Réticulocytopenie
- Données rassurantes qui ont progressivement rendu ces cytopénies de plus en plus permissives

# Effets secondaires de l'hydroxyurée

- Cytopénies réversibles
- Xérose
- Pigmentation des ongles
- Perte de cheveux (rares)
- Nausées
- Diarrhées
- Ulcères cutanés (rares)
- Hypospermie transitoire



# Exemples d'information remises aux patients avec maladie falciforme

**Feuillets de 98% des pharmacies communautaires ontariennes  
100% contenaient des erreurs (ex: cancer)**

- HU can lead to very bad and sometimes deadly bleeding problems or infections
- This drug may raise the chance of getting cancer
- Wear gloves when touching this drug
- Use with this drug may make the vaccine not work well



# Indications de l'hydroxyurée

- **Critères classiques (MSH et BabyHUG):**
  - Tous les adultes SS ou  $S\beta^0$  avec  $\geq 3$  CVO/années ou STA grave ou récidive de STA devraient être fortement encouragés à prendre l'HU.
  - Discuté et encouragé chez tous les SS ou  $S\beta^0 \geq 9$  mois.
- **À considérer chez SC et autres hétérozygotes composites après discussion**



**Thérapie discutée avec tous les patients**

# Résumé

- **L'hydroxyurée est un traitement de fond essentiel pour la prévention des complications aiguës et chroniques de la maladie falciforme.**
- **La dose maximale tolérée offre plus de bénéfices que la dose fixe.**
- **L'hydroxyurée a un profil d'effets secondaires rassurant et ne cause pas de néoplasies, saignements graves ou infections.**
- **L'hydroxyurée à dose optimale devrait être accessibles à tous les patients qui optent pour ce traitement.**

# Obstacles limitant l'accès, l'adhérence et l'optimisation du traitement avec hydroxyurée

## Patient

crainces, perception de la maladie, manque d'efficacité perçue, logistique, finances, littératie, troubles cognitifs, difficultés psychologiques

## Famille/aidant naturel

crainces, perception de la maladie, manque d'efficacité, logistique (ex: hydroxyurée liquide), finances, littératie, difficultés psychosociales

## Professionnels de la santé

manque de temps et de ressources, manque de connaissances, manque de communication, implications médico-légales

## Système

absence de priorisation de la maladie falciforme, accès aux soins limité

# Raisons de l'absence de prise d'hydroxyurée documentées dans la cohorte du CHUM

	Âge	Sexe	Génotype	Raisons	ATCD
1	44	M	SC	Traitement de fertilité	NON
2	40	F	SB+	Grossesse	NON
3	45	F	SC	Refus	NON
4	18	F	SB+	Refus	NON
5	21	F	SC	Refus	NON
6	36	M	SC	Peu symptomatique	NON
7	22	F	SS	Refus (Religion)	NON
8	21	M	SS	Peu symptomatique	NON
9	33	F	SC	Refus	OUI (2015)
10	28	M	SC	Peu symptomatique	NON
11	25	F	SC	Grossesse	OUI
12	27	F	SS	Grossesse	NON

# Vulnérabilités bio-psycho-sociales

- **Comorbidités psychologiques (probablement sous-estimées)**
  - 7% ont un antécédent de diagnostic de trouble anxieux
  - 9% ont un antécédent de diagnostic de dépression
- **Complications neurologiques**
  - 11% de trouble cognitif confirmé
- **Particularités sociales**
  - 10% sont sans emploi ou programme d'études
  - 12% ont un revenu familial estimé inférieur au seuil de faible revenu
  - 27% ont un niveau de scolarité  $\leq$  secondaire 5
  - 36% des jeunes en transition sont immigrants de première génération

# Vision stratégique en 3 phases

- **Phase 1 : Identifier les barrières dans les pharmacies communautaires à un traitement optimal à l'hydroxyurée**
- **Phase 2 : Développer et déployer une prescription préformatée avec feuillet d'information adapté sur l'hydroxyurée**
- **Phase 3 : Projet-pilote d'intensification du traitement jusqu'à dose maximale tolérée en collaboration avec une pharmacie communautaire**

# **Phase 1: Identifier les barrières dans les pharmacies communautaires à un traitement optimal à l'hydroxyurée**

- **Format :**
  - Sondage (pharmaciens)
  - *Focus groups* (pharmaciens, patients)
- **Évaluer les connaissances, le confort et les besoins de formation sur l'hydroxyurée et la maladie falciforme**
- **Évaluer la qualité de l'information sur l'hydroxyurée remise aux patients**
  - Recueillir les feuillets d'information
  - À moins que 100% utilisent Rx vigilance ?
- **Répertorier les barrières identifiées par les pharmaciens et patients**
- **Identifier des partenaires pour des projets-pilotes futurs**



# **Phase 2: Prescription préformatée avec feuillet d'information adapté sur l'hydroxyurée**

- **Formulaire de prescription standardisé pour augmenter la lisibilité et qualité de la prescription :**
  - Finalisation par le CICC (Lysanne Besse)
  - Révision par un représentant des pharmacies communautaires
- **Feuillet d'information adapté sur l'hydroxyurée**
  - Existant en français et anglais (CanHaem)
  - Traductions souhaitées (créole haïtien, arabe, espagnol, portugais, etc)
- **Liste de ressources :**
  - Association d'anémie falciforme du Québec (aide \$)
  - Coordonnées de l'infirmière en suivi systématique de maladie falciforme
  - Autres ressources répondant aux besoins qui auraient été identifiées pendant la phase 1



**Centre Hospitalier Université Montréal**  
1055, rue Sanguinet  
Montréal (Québec) H2X 0C1  
Tél. 514-890-8282 Fax 514-412-7705

Poids : kg Taille : cm  
Surface corporelle (m<sup>2</sup>) :

<b>{Patient.NameLFM}</b>	<b># {Ident.IDA}</b>
{Admin.Pat_Adr1}	{Admin.Gender}
{Admin.Pat_City}, {Admin.Pat_State}	{Admin.Pat_Po stal}
<b>{Ident.IDD}</b>	{Admin.Pat_Ho me_Phone}
DDN : {Admin.Birth_Date} {Admin.Age}}	

Allergie(s) : Aucune connue

## HYDROXYURÉE

INDICATION : ANÉMIE FALCIFORME

### INTENTION THÉRAPEUTIQUE

Augmenter la quantité d'hémoglobine fœtale en circulation afin diminuer le nombre de complications reliées à la maladie (crises vaso-occlusive, syndrome thoracique aigu, etc.) et le nombre d'hospitalisation annuelle

### HYDROXYURÉE (Hydrea ou équivalent):

<input type="checkbox"/>	mg po 1 fois par jour avec ou sans nourriture en continu	Qté :	Ren :
<input type="checkbox"/>	mg po 1 fois par jour les jours suivant : <b>ET</b>	Qté :	Ren :
	mg po 1 fois par jour les autres jours de la semaine		

### SOINS DE SOUTIEN

<input type="checkbox"/>	ASA 80 mg po die	Qté : 30 co	Ren :
<input type="checkbox"/>	Acide folique 5 mg po die	Qté : 30 co	Ren :
<input type="checkbox"/>	Acétaminophène po aux 6 h si douleurs	Qté :	Ren :
<input type="checkbox"/>	Naproxène po bid si douleurs ( <i>prendre avec nourriture</i> )	Qté :	Ren :
<input type="checkbox"/>	Pantoprazole 40 mg po die ( <i>si prise de naproxène</i> )	Qté : 30 co	Ren :
<input type="checkbox"/>	Périndopril mg po die	Qté : 30 co	Ren :
<input type="checkbox"/>	Ramipril mg po die	Qté : 30 caps	Ren :
<input type="checkbox"/>	Autre :	Qté :	Ren :

### SUIVIS À EFFECTUER PAR L'ÉQUIPE TRAITANTE

Bilan de base et suivis : FSC, AST, ALT, bilirubine, créatinine, urée

Nom du médecin : \_\_\_\_\_ Numéro de permis : \_\_\_\_\_  
DATE (aaaa-mm-jj) : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Approuvé et signé électroniquement par {Object.Sanct\_ID\*PnP.First\_Name@M}  
{Object.Sanct\_ID\*PnP.Last\_Name@M}, {Object.Sanct\_ID\*PnP.Suffix} ({Object.Sanct\_ID\*PnP.License}) le

## Hydroxyurée (équivalent Hydrea)

INFORMATION À L'INTENTION DES PHARMACIENS COMMUNAUTAIRES

Afin d'optimiser les soins au patient, voici des informations supplémentaires concernant le nouveau traitement

Commentaires : \_\_\_\_\_

<b>Coordonnées</b>	Infirmière pivot (anémie falciforme)	Nom : _____	Téléphone : 514-890-8000 ext 25376
--------------------	--------------------------------------	-------------	------------------------------------

### Principaux effets indésirables à surveiller (liste non-exhaustive)

<b>Diarrhées (&gt;5%)</b>	- Favoriser une hydratation suffisante. - Légères (moins de 4 selles molles par jour) à modérées (de 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne) : loperamide 2 co STAT puis 1 co après chaque selle liquide (ad 8 co/jour). <b>Référer si :</b> - Diarrhées d'intensité modérée qui ne s'atténuent pas après 24 heures de traitement. Diarrhées sévères (> 7 selles molles/jour), sang dans les selles, fièvre, altération de l'état mental, déshydratation.
<b>Nausées (&gt;5%)</b>	- Potentiel émetisant faible. Nausées habituellement légères à modérées. - Généralement contrôlées avec prochlorperazine ou métoclopramide au besoin.
<b>Peau sèche et prurit &lt; 10 %</b>	- Prévention : utiliser un savon- doux et hypoallergène, hydrater la peau bid avec une crème apaisante et émolliente non parfumée. - Recommander une crème solaire FPS30 ou plus qui contient de l'oxyde de zinc ou du dioxyde de titane. <b>Référer si :</b> - Éruption généralisée, symptômes graves, interférant avec les activités quotidiennes ou risques d'infection. Signes de vascularites cutanées, d'ulcérations cutanées.
<b>Myélosuppression (rare) &gt; 5 %</b>	- Recommander les mesures de prévention des infections. <b>Référer si :</b> - Fièvre > 38°C x 1 h ou > 38,3°C ou symptômes d'infection (frisson, toux, maux de gorge, douleur urinaire, etc.) (urgence) - Signes et symptômes d'infections, de saignements ou d'anémie (fatigue importante, essoufflement, etc.).

<b>Références utiles à consulter</b>	- Site du Groupe d'étude en oncologie du Québec (inscription en ligne gratuite): <a href="http://www.geog.info/">http://www.geog.info/</a> - Cancer Care Ontario (anglais et français): <a href="http://cancercare.on.ca/toolbox/patientdruginfo/">http://cancercare.on.ca/toolbox/patientdruginfo/</a> - BC Cancer Agency (anglais): <a href="http://www.bccancer.bc.ca/HPV/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm">http://www.bccancer.bc.ca/HPV/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm</a>
--------------------------------------	---

Rédaction : Septembre 2014; mise à jour Déc 2023. Préparé pour le Réseau de cancérologie du Québec (RCQ) par le département de pharmacie du CHUM en collaboration avec le comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.  
**Mise en garde :** Les meilleurs soins ont été apportés à ces informations qui sont basées sur les données disponibles au moment de leur rédaction. Pour en savoir plus, veuillez-vous référer à la monographie du produit.

**En développement, Merci à Lysanne Besse, CICC, CHUM**

# Feuillets d'information sur l'hydroxyurée



## **L'hydroxyurée pour les adultes souffrant d'anémie falciforme**

*Renseignements généraux pour les  
patients et leurs familles*



## **L'hydroxyurée pour les enfants souffrant d'anémie falciforme**

**Renseignements généraux pour  
les patients et leurs familles**

[www.canheam.org](http://www.canheam.org)

# Conclusions

- **Impacts potentiels**

- Effet clinique majeur
- Effet sur la survie
- Coconstruction/partenariats
- Inclusion

- **Votre avis est essentiel :**

- Raison d'être convaincante ?
- Angles-morts ?
- Méthodes réalistes ?
- Approche rassembleuse ?

