



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 13 janvier 2006 (J.O. du 24 janvier 2006)

**XAGRID 0,5 mg, gélule
B/100 (CIP : 365 179-0)**

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

Chlorhydrate d'anagrélide

Code ATC¹ : L01XX35

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou en médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint.

Médicament orphelin.

Conditions actuelles de prise en charge : remboursement Sécurité Sociale à 100% et Collectivités.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 16 novembre 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« Réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel.

Patients à risque

Un patient à risque de thrombocytémie essentielle est défini par un ou plusieurs des critères suivants :

- > 60 ans d'âge ou ;
- Numération plaquettaire >1000 x 10⁹/l ou ;
- Antécédents thrombo-hémorragiques ».

¹ Initialement l'anagrélide était classé comme antiagrégant plaquettaire (B01AC14), le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a décidé de le classer par la suite comme antinéoplasique L01X (avis d'inscription de Xagrid 0,5 mg, Commission de la transparence du 6 juillet 2005).

Posologie et mode d'administration :

« Le traitement par Xagrid doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des thrombocytémies essentielles.

La posologie initiale d'anagrélide recommandée est de 1 mg/jour, à administrer par voie orale en deux doses séparées (0,5 mg/dose).

Cette posologie initiale doit être maintenue pendant au moins une semaine. Après une semaine, la posologie peut être adaptée au cas par cas, afin de parvenir à la plus faible dose efficace réduisant et/ou maintenant un nombre de plaquettes inférieur à $600 \times 10^9/l$ et au mieux entre $150 \times 10^9/l$ et $400 \times 10^9/l$. L'augmentation de la dose ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour sur toute période d'une semaine et la dose unique maximale recommandée ne doit pas excéder 2,5 mg (voir RCP). Durant la phase de développement clinique, des doses de 10 mg/jour ont été utilisées.

Les effets du traitement par anagrélide doivent être surveillés de manière régulière (voir rubrique 4.4). Si la posologie initiale est > 1 mg/jour, la numération plaquettaire doit être réalisée tous les deux jours pendant la première semaine de traitement, puis au moins une fois par semaine jusqu'à ce qu'une posologie stable d'entretien soit atteinte. Une diminution du nombre de plaquettes est généralement observée dans les 14 à 21 jours suivant le début du traitement et, chez la plupart des patients, une réponse thérapeutique adéquate sera observée et maintenue à une dose de 1 à 3 mg/jour (pour plus d'informations sur les effets cliniques, voir RCP).

Personnes âgées

Les différences pharmacocinétiques observées entre des patients âgés et jeunes atteints de thrombocytémie essentielle (voir RCP) ne justifient pas de modifier la posologie initiale ou d'utiliser un schéma de titration différent pour atteindre une posologie d'anagrélide optimisée pour chaque patient.

Lors de la phase de développement clinique, environ 50% des patients traités par anagrélide étaient âgés de plus de 60 ans et aucune modification posologique spécifique à leur âge n'a été nécessaire chez ces patients. Néanmoins, comme attendu, les patients de cette catégorie d'âge ont présenté une incidence d'effets indésirables graves deux fois supérieure (principalement cardiaques).

Insuffisance rénale

Il n'existe, à ce jour, aucune donnée pharmacocinétique spécifique pour cette population de patients et les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant de débiter le traitement.

Insuffisance hépatique

Il n'existe, à ce jour, aucune donnée pharmacocinétique spécifique pour cette population de patients. Toutefois, le métabolisme hépatique représente la principale voie d'élimination des médicaments ; par conséquent, il peut être attendu que la fonction hépatique influence ce processus. C'est pourquoi il est recommandé que les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ne soient pas traités par anagrélide. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère doivent être évalués avant de débiter le traitement (voir RCP).

Patients pédiatriques

L'utilisation chez les enfants est rare ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients (voir RCP) ».

DONNEES D'UTILISATION

Compte tenu du nombre limité de prescriptions et du mode de prescription de ce produit, aucun panel de prescription n'est disponible.

Les résultats d'une enquête européenne portant sur la thérapeutique de la thrombocythémie essentielle (TE) chez 2000 patients, conduite chez 250 médecins, ont été publiés en 2009 dans la revue *Hematology*². Cinquante médecins ont pris part à cette étude en France et ont collecté des données chez 400 patients. Au total, en France, 52% des patients étaient âgés de plus de 60 ans. La proportion de patients français traités par anagrélide en première intention (seule, associée à l'aspirine ou à d'autres spécialités), c'est-à-dire hors AMM, est faible : 1,4%, alors que 70,4% des patients sont traités par cytoréducteur en première ligne. En deuxième intention, la proportion de patients traités par anagrélide s'élève à 34,2% (sur 83,8% des patients traités par cytoréducteur en deuxième intention).

Réévaluation du Service Médical Rendu

1. Études publiées

Le laboratoire a fourni les nouvelles données suivantes :

- Une étude comparative (PT-1) publiée en 2005 dans le *New England Journal of Medicine*³ comparant l'efficacité et la tolérance de l'association hydroxyurée (0,5 à 1 g/jour en dose initiale) plus aspirine à l'association anagrélide (1 mg/jour en dose initiale) plus aspirine, chez 809 patients à risque de thrombose atteints de TE, est fournie par le laboratoire. Cette étude a inclus une population hétérogène de patients : à la fois des patients intolérants ou en échec de traitement de TE, mais aussi des patients traités pour la première fois pour leur TE (hors AMM). De plus, l'hypertension artérielle exigeant un traitement et le diabète traité ont été considérés comme des facteurs de haut risque de thrombose ou d'événements hémorragiques dans l'étude, alors qu'ils ne font pas partie des trois facteurs de risque mentionnés dans le libellé de l'indication de Xagrid.
À noter que dans cette étude, le critère principal d'efficacité était le risque actuariel de thrombose artérielle/veineuse, d'hémorragie sévère ou de décès causé par un événement thromboembolique ou hémorragique. Des analyses en sous-groupes ont été menées sur ce critère d'efficacité (patients dont la TE a été nouvellement diagnostiquée *versus* TE antérieurement diagnostiquée, patients traités auparavant par cytoréducteurs *versus* non traités auparavant par cytoréducteurs et patients traités auparavant par hydroxyurée *versus* non traités par hydroxyurée). Les auteurs précisent qu'il n'y a pas eu de différence sur le critère principal d'efficacité entre ces différents sous-groupes, mais les résultats de ces analyses ne sont pas détaillés dans la publication. Pour l'ensemble de ces raisons, les résultats de cette étude n'ont pas été pris en compte.
- Une étude (SPD422-701) observationnelle⁴ ayant inclus une population hétérogène de patients : à la fois des patients en 2^{ème} intention de traitement de TE, mais aussi des patients en 1^{ère} intention de traitement (hors AMM) ainsi qu'une utilisation de l'anagrélide à une posologie différente de celle préconisée par l'AMM. Ses résultats n'ont donc pas été pris en compte.
- Une étude portant spécifiquement sur l'utilisation pédiatrique de l'anagrélide publiée en 2006⁵, mais qui n'a porté que sur un effectif très faible de patients (3 patients).

² Reilly JT. Anagrelide for the treatment of essential thrombocythemia: a survey among European hematologists / oncologists. *Hematology* 2009 Vol.14 N°1.

³ Harrison C, Campbell P, Wheatley K, Wilkins B, Reilly J, Revell P, Green A.R. Hydroxyurea compared with anagrelide in high risk essential thrombocythemia. *N Engl Med* 2005; 353:33-45.

⁴ Schmitz S, Stauch M, Schlag R. Anagrelide for the treatment of thrombocythaemia in daily clinical practice: a post-marketing observational survey on efficacy and safety performed in Germany. *Onkologie* 2010; 33: 39-44.

⁵ Lackner H, Urban C, Benesch M, Moser A, Sovinz P, Schwinger W, Dornbusch HJ. Long-term use of anagrelide in the treatment of children with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2006; 77:358-359.

- Cinq études observationnelles :

- Une étude rétrospective⁶ menée en Espagne a évalué les réponses cliniques au traitement par anagrélide et la tolérance du médicament chez 301 patients à risque atteints de TE ayant reçu en 1^{ère} ligne un traitement cytoréducteur, puis traités par anagrélide en 2^{ème} ligne pour cause d'échec ou d'intolérance au traitement de 1^{ère} ligne. Un taux de réponse globale de 79,3% a été enregistré chez ces patients. Le taux de réponse globale est défini comme la somme du taux de réponse partielle (réduction des plaquettes jusqu'à 400 à 600 x 10⁹/l : 26,8% des patients) et du taux de réponse complète (réduction des plaquettes inférieur ou égal à 400 x 10⁹/l : 52,5% des patients).

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents de Xagrid ont été les maux de tête (13,1% des patients) et les palpitations (10,2% des patients). Les événements indésirables graves potentiellement liés au traitement ont été : trois cas de tachycardie, deux cas d'ulcère des membres inférieurs, un cas d'œdème aigu du poumon, un cas d'hémorragie digestive et un cas de douleurs à la poitrine. Dans 21,7% des cas, le traitement par Xagrid était arrêté, le plus souvent pour cause de maux de tête, de palpitations ou de tachycardie.

- Deux études^{7,8} qui n'ont pas été prises en compte du fait d'un effectif de patients réduit.
- Deux études italiennes⁹ qui ne sont disponibles que sous forme de résumé de congrès (abstract) qui n'ont pas été prises en compte pour cette raison.

La seule étude prise en compte, à savoir l'étude observationnelle rétrospective espagnole⁶, n'est pas susceptible de modifier le service médical rendu par Xagrid.

2. Données de tolérance

➤ Depuis l'inscription de Xagrid sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités en juillet 2005¹⁰, de nouvelles données de tolérance et relatives à la sécurité d'emploi de cette spécialité ont été prises en compte dans différents rectificatifs d'AMM. Les principaux ajouts dans le RCP ont été les suivants :

- Contre-indications : patients avec une « insuffisance hépatique modérée ou sévère » ou une « insuffisance rénale modérée ou sévère » ;
- Effets indésirables : « cardiomyopathies » « hypertension pulmonaire », « augmentation des enzymes hépatiques » (complément en rubrique surdosage du RCP et par rapport aux recommandations sur l'insuffisance rénale), « alvéolite allergique », « hépatite » ;
- Ajout des recommandations pour l'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, ainsi que les effets de la nourriture sur les caractéristiques pharmacocinétiques suite aux résultats de trois études cliniques ;
- Mise à jour de la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi et de la rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction du RCP au regard des effets de Xagrid en association avec l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire (étude SPD422-110).

Le profil de tolérance de Xagrid reste en concordance avec les PSURs précédents¹¹ et le rapport bénéfice/risque de Xagrid reste favorable dans les indications validées par l'AMM.

⁶ Giralt M, Navas V, Hernandez-Nieto L, Burgaleta C, Carbonell F, Ramirez G, Vicente V, Besses C, Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of anagrelide in patients with essential thrombocythemia : Spanish registry of essential thrombocythemia. Med Clin (Barc) 2009; 133(3): 86-90.

⁷ Meyer V, Levêque D, Maloisel F, Beretz L. Anagrelide et Thrombocytose : étude rétrospective chez 26 patients. J Pharm Clin 2006; 25(2): 101-4.

⁸ Jorge Vidal V, Funes Vera C, Rabell Inigo S, Mira Sirvent M, Martinez Penalla M, Villamayor Blanco L, Iniesta Navalon C, Gonzales Perez-Crespo C. Use of anagrelide in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Pharmaceutical Care 2005 Vol 7 (3): 241-8.

⁹ Etudes effectuées à partir d'un registre italien, publiées sur www.trombocitemie.it/asp/publicazioni.asp?lingua=i&area=1&anno=Tutte

¹⁰ Avis de la Commission de la transparence de Xagrid du 6 juillet 2005.

¹¹ PSUR n°35 de Xagrid concernant la période du 14 septembre 2008 au 13 septembre 2009.

3. Études post-AMM

L'AMM octroyée à Xagrid 0,5 mg, gélule, le 16 novembre 2004 a été accompagnée d'une demande de 2 études complémentaires de la part de l'EMA. Ces deux études, menées chez des patients à haut risque atteints de TE, sont en cours :

- Une étude de sécurité post-AMM (SPD422-401) dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme de l'anagrélide ainsi que le suivi de l'évolution des grossesses éventuelles chez les patientes traitées. Cette étude a débuté en mai 2005 et doit s'achever en avril 2014.
- Une étude de phase III (SPD422-403) comparant l'efficacité et la tolérance de Xagrid par rapport à l'hydroxyurée. La dose initiale de Xagrid est de 1 mg par jour, celle-ci est maintenue pendant au moins une semaine avant d'être si besoin augmentée, afin d'obtenir une réponse clinique avec le dosage le plus bas possible tout en minimisant le nombre d'effets indésirables. La dose initiale d'hydroxyurée est de 1 g par jour. Cette dose peut être augmentée afin d'obtenir une réponse clinique, ou réduite en cas de survenue d'effets indésirables. Les patients sont suivis sur une période de 3 ans. Les résultats finaux de cette étude ne sont pas disponibles.

Les données acquises de la science sur la thrombocytémie essentielle ainsi que ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence¹⁰ :

- La thrombocytémie essentielle est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques principalement artériels ;
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ;
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- Cette spécialité est un traitement de 2^{ème} intention ;
- S'il existe en pratique des alternatives médicamenteuses, elles n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché. Il existe une alternative non médicamenteuse (injection de phosphore 32 radioactif).

Des données épidémiologiques récentes ont permis d'actualiser la prévalence de la TE en France : 30/100000 (Orphanet¹² et Pr Brière, 2007¹³). Compte tenu de ces données, il peut être estimé que la prévalence actuelle de la TE en France est de l'ordre de 17 900 patients. Depuis le précédent avis, une enquête européenne publiée dans la revue *Hematology* en 2009¹⁴ est venue préciser les modes de prescription et d'utilisation de l'anagrélide en France. Cette étude a porté sur 400 patients français dont 280 étaient naïfs de traitement pour leur TE. Sur ces 280 patients, 193 ont reçu en 1^{ère} ligne un traitement cytoréducteur autre que l'anagrélide, soit 68,9% d'entre eux. En reprenant ce pourcentage de patients traités par cytoréducteur autre que l'anagrélide en 1^{ère} ligne, et en considérant le taux d'échec ou d'intolérance à l'hydroxyurée qui est d'environ 20%¹⁰, la population cible s'élèverait à près de 2 500 patients. Toutefois, le manque de données concernant les patients ayant un des trois facteurs de risque (âge > 60 ans ou numération plaquettaire > 1000x10⁹/l ou antécédents thrombo-hémorragiques) ne rend pas possible la quantification précise de la population susceptible de bénéficier de XAGRID.

Le service médical rendu par Xagrid reste important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %.

¹² http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3318.0 (consulté en février 2011).

¹³ Brière J. Essential thrombocythemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007. 2:3.

¹⁴ Reilly JT. Anagrelide for the treatment of essential thrombocytopenia: a survey among European hematologists/oncologists. Hematology 2009 vol. 14 n°1.