

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 juillet 2005

XAGRID 0,5 mg, gélule
Flacon de 100 gélules (365 179-0)

SHIRE France S.A.

anagrélide

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

Date de l'AMM : 16/11/2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

anagrélide

1.2. Originalité

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMPc cyclique phosphodiesterase III. Il inhibe sélectivement la lignée plaquettaire sans affecter les autres lignées hématopoïétiques.

1.3. Indication

Xagrid est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle, 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.

Patient 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 $>1000 \times 10^9/l$ ou

Antécédents thrombo-hémorragiques.

1.4. Posologie

Le traitement par Xagrid doit être débuté par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des thrombocytémies essentielles (TE).

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. 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. 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.

Personnes âgées

Aucune étude spécifique de pharmacocinétique n'a été réalisée dans cette population de patients.

Toutefois, 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 (principalement cardiaques) deux fois supérieure.

Enfants et adolescents

La thrombocytémie essentielle est une maladie rare chez l'enfant. Par conséquent, aucune étude clinique formelle n'a été réalisée afin d'établir la tolérance et l'efficacité dans cette population de patients. Un nombre limité (12) d'enfants (tranche d'âge de 5 à 17 ans) atteints de thrombocytémie essentielle a été traité par anagrélide durant la phase de développement clinique. L'anagrélide doit être employé avec précaution chez cette catégorie de patients jusqu'à l'obtention de données supplémentaires.

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. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère ont été traités par anagrélide à des doses conformes à celles employées chez les patients ne présentant pas d'insuffisance.

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 sévère ne soient pas traités par anagrélide. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent être évalués avant de débiter le traitement.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques

Note :

Initialement l'anagrélide était classé comme antiagrégant plaquettaire (B01AC14), le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a décidé de le classer par la suite comme antinéoplasique L01X.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

hydroxyurée (HYDREA) habituellement utilisé en première intention

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études non comparatives ont été déposées. Elles ont inclus des patients atteints de thrombocytémie essentielle mais aussi des patients présentant une thrombocytose associée à d'autres syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique, polycytémie vera,...). Seuls sont présentés les résultats des sous groupes de patients atteints de thrombocytémie essentielle.

- étude de recherche de dose 700-012
- étude de phase II 700-014
- étude de phase III 700-999
- étude de phase III 13790-301

L'étude **700-012** est une étude de recherche de dose chez 35 patients atteints de thrombocytémie essentielle et chez 9 patients présentant une polycytémie vera.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la baisse des plaquettes après un traitement de deux semaines à une posologie allant jusqu'à 16 mg/j.

Il a été observé une réponse complète chez 28/34 patients.

Etude 700-014

Etude de phase II, non comparative, ayant inclus 498 patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif, dont 274 patients ayant une thrombocytémie essentielle. La durée de l'étude a été de plus de 4 ans.

Critère principal : taux et délai d'obtention de réponse complète et partielle

Une réponse complète était définie comme la baisse de la numération plaquettaire à un seuil égal ou inférieur à $600 \times 10^9/l$ ou la baisse égale ou supérieure à 50% de la numération plaquettaire par rapport à la valeur initiale et son maintien pendant au moins 4 semaines.

Une réponse partielle était définie comme une baisse comprise entre 20% et 50% de la numération plaquettaire par rapport à la valeur initiale et son maintien pendant au moins 4 semaines.

Critères secondaires : réduction du nombre de plaquettes, symptômes liés à la thrombocytémie essentielle, rebond du nombre de plaquettes après l'arrêt de traitement.

Résultats :

Les traitements antérieurs ont été hydroxyurée (163/274, 60%), aspirine (85/274, 31%), dipyridamole (27/274, 10%) et busulfan (18/274, 7%). 16 patients avaient reçu du phosphore radioactif (^{32}P), 7 de l'interféron. Le traitement antérieur n'était pas connu pour 32 patients (11,7%).

Le nombre médian des plaquettes avant traitement était de $1\ 045 \times 10^9/l$.

Le taux de réponse complète a été de 79% (201/254) et le taux de réponse partielle de 7% (20/274).

Le délai de la réponse a été de 18,6 jours pour la réponse complète et 13,2 jours pour la réponse partielle.

Les taux de réponses complètes ont été moins importants dans le sous groupe de patients ≤ 40 ans (63,3%) que chez les sujets de 41 – 60 ans (75,5%) et ceux > 61 ans (75,7%).

Selon l'EPAR (p27) des critiques majeures (non respect des critères d'inclusion et violations majeures du protocole) ont été formulées lors de l'inspection du suivi de l'étude 700 - 014 concluant à une non robustesse des résultats observés en termes d'efficacité et de tolérance.

Etude 700-999

Etude de phase III, non comparative, ayant inclus 455 patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif, dont 242 patients atteints de thrombocytémie essentielle en échec à un traitement cytoréducteur. La durée de l'étude a été de plus de 4 ans.

Critère principal : taux de réponse complète et partielle, délai d'obtention de la réponse.

Critères secondaires : réponse partielle, réduction du nombre de plaquettes, relation entre le nombre de plaquettes et signes thromboemboliques, mise en route d'un autre traitement.

Résultats :

Le traitement antérieur était l'hydroxyurée dans 79,3% (192/242) des cas.

Le taux de réponse complète a été de 59,9% (145/242) et le taux de réponse partielle de 9,9%.

Le délai médian pour l'obtention d'une réponse complète a été de 23 jours, et de 19 jours pour la réponse partielle.

A la 4^{ème} semaine, le nombre moyen de plaquettes a diminué de $1\,123 \times 10^9/l$ à $684 \times 10^9/l$. Durant la période de suivi, le nombre moyen de plaquettes a varié : il a été de $628 \times 10^9/l$ à 12 semaines (n=204) et de $441 \times 10^9/l$ à 4 ans (n=8).

L'incidence des événements liés à la thrombocytémie¹ a nettement diminué après le premier mois de traitement avec une stabilisation durant les 11 mois suivants. Le taux annuel des événements a été réduit de moitié entre la première et la deuxième année. Cependant, peu de patients étaient évaluables après deux ans de traitement.

¹ tels que hémorragies gastro-intestinales, épistaxis, hémoptysie, thrombose artérielle récurrente, angor, embolie pulmonaire récurrente, accident vasculaire ischémique transitoire, thrombose veineuse récurrente, ulcère ischémique distal.

Etude 13790-301

Etude non comparative ayant inclus 3 950 patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif dont 2 410 patients ayant une thrombocytémie essentielle en échec au traitement antérieur ou une contre indication à la poursuite du traitement cytoréducteur en cours. La durée de l'étude a été de plus de 5 ans.

La posologie initiale a été de 2 mg/j avec un ajustement visant à maintenir le nombre de plaquettes entre 150 et 600 x 10⁹ /l.

Critère principal : réponse complète définie comme la baisse de la numération plaquettaire à un seuil égal ou inférieur à 600 x 10⁹/l ou la baisse égale ou supérieure à 50% de la numération plaquettaire par rapport à la valeur initiale et son maintien pendant au moins 4 semaines.

Critères secondaires : réponse partielle, réduction du nombre de plaquettes, relation entre nombre de plaquettes et signes thromboemboliques, mise en route d'un autre traitement.

Résultats :

L'évaluation de l'efficacité n'est connue que chez 934 patients soit 39% des patients atteints de thrombocytémie essentielle dans l'étude.

17,2% (161/934) des patients étaient naï fs de tout traitement cytoréducteur.

Les traitements antérieurs étaient principalement hydroxyurée (24,8%), aspirine (26,3%), busulfan (3,3%) et interféron (4%).

67,2% (628/934) des patients ont présenté une réponse complète.

Il n'a pas été observé de différence en rapport à l'âge ou au sexe en analyse en sous groupes.

Le temps médian de réponse complète ou partielle a été de 71 jours.

Selon l'EPAR, une réduction des symptômes secondaires à la thrombocytémie a été observée en parallèle à la baisse moyenne du nombre de plaquettes sous XAGRID. Dans la population globale atteinte de thrombocytémie essentielle et évaluable pour l'efficacité, l'incidence des symptômes thrombo-hémorragiques (épistaxis, accident ischémique transitoire, hémorragie gastro-intestinale, ischémie périphérique, hémorragie, thrombose veineuse, douleur, tendance hémorragique, ulcère de peau) a été, dans certains cas, 2 à 3 fois inférieure durant le traitement à celle de la période pré-traitement.

On ne dispose pas de précisions sur les 1 476 patients non évalués dans cette étude.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été céphalées (14%), palpitations (9%), rétention hydrique et nausées (6%), diarrhée (5%).

Dans l'étude 13970-301, 25 décès liés au traitement ont été observés dans une population de 2 654 patients (1%). Dans 18 cas, les décès ont été de cause identifiée. La majorité a été due à des atteintes cardiovasculaires (8/18).

Note :

Du fait de son effet inotrope, une évaluation du bénéfice risque est requise à tout âge, avant utilisation de XAGRID chez des patients avec antécédents ou suspicion de cardiopathie.

3.3. Conclusion

Dans quatre études ouvertes non contrôlées ayant porté sur plus de 4 000 patients atteints de syndromes myéloprolifératifs dont 2 961 avec thrombocytémie essentielle et dont l'évaluation comporte de nombreux perdus de vue, XAGRID a montré une efficacité sur la réduction du nombre de plaquettes.

Le taux de réponse complète (numération plaquettaire $\leq 600 \times 10^9/l$ ou réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale et son maintien pendant au moins 4 semaines) a varié selon les études de 60 à 70% et son délai d'obtention a été de 4 à 12 semaines.

Une réduction de l'incidence des symptômes liés à la TE (différence avant - après : de 31% à 11,5% entre le premier et le deuxième mois de traitement), a été constatée dans les trois premières études et n'a pas été chiffrée dans la quatrième. La nature de ces symptômes n'est pas indiquée dans les trois premiers essais ; ils sont seulement énumérés dans le dernier, ce qui ne permet pas une appréciation précise de l'effet du traitement sur la réduction des symptômes liés à la TE.

La Commission regrette l'absence de comparaison directe de XAGRID à un comparateur habituellement utilisé en pratique dans l'indication et observe que le niveau de preuve d'efficacité est faible en l'absence d'étude contrôlée.

Les événements indésirables ont été principalement ceux engendrés par le mécanisme pharmacologique du produit (inhibition de la phosphodiesterase III) notamment céphalées (14%), palpitations (9%), rétention hydrique et nausées (6%), et diarrhée (5%).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La thrombocytémie essentielle est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques principalement artériels.

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).

Impact de Santé Public Attendu :

La thrombocytémie essentielle est une situation clinique grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (notamment par accidents artériels). Elle constitue un poids de santé publique modéré. Les patients relevant de l'indication représentent un poids de santé publique faible, du fait de leur nombre plus restreint.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque d'accident artériel, il existe un besoin thérapeutique non couvert.

D'après les résultats des essais, il n'est pas attendu de la spécialité XAGRID d'impact, en termes populationnel, sur la morbi-mortalité associée à cette affection.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XAGRID.

Le service médical rendu par XAGRID est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XAGRID apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique, chez les patients ayant une thrombocytémie essentielle en échec au traitement de première intention et présentant les trois facteurs de risque suivants : âge >60 ans, numération plaquettaire >1000 x 10⁹/l et antécédents thrombo-hémorragiques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'hétérogénéité clinique et évolutive de la thrombocytémie essentielle (durée très longue, souvent non compliquée, avec des traitements eux-mêmes non dénués d'effets indésirables sérieux) conduit à une stratification des cas de TE selon le risque vasculaire. Trois éléments sont pris en considération pour délimiter un groupe de sujets à risque: l'âge, le risque cardio-vasculaire (soit épisode antérieur, soit tabagisme ou diabète) et une numération plaquettaire supérieure à 1 500 x 10⁹/l.

En fonction de ces critères, on peut classer les patients en groupe à faible risque, à risque intermédiaire, et à risque élevé (Harrison 2005). Le classement le plus simple considère comme à haut risque les patients d'âge >60 ans ou ayant déjà eu une thrombose, comme à risque intermédiaire les patients d'âge <60 ans, sans thrombose, mais avec un nombre de plaquettes >1 500 x 10⁹/l. ou un risque cardio-vasculaire et comme à faible risque ceux qui n'ont aucun des facteurs cités (Elliott and Tefferi 2005).

Il n'est pas recommandé de traiter les patients à faible risque. Aucun argument ne permet d'affirmer l'intérêt prophylactique d'un traitement visant à diminuer leur thrombocytose. Une étude prospective contrôlée a montré que la fréquence des épisodes vasculaires après un suivi médian >4 ans était la même dans un groupe de 65 malades à faible risque (âge <60 ans, plaquettes <1 500 x 10⁹/l) et dans un groupe de sujets appariés sur l'âge et le sexe (Ruggeri, *et al* 1998). Ce résultat a été confirmé par le suivi d'une cohorte de 74 jeunes femmes durant plus de 9 ans (Tefferi, *et al* 2001).

Il n'y a pas de consensus sur le traitement des patients à risque intermédiaire : l'aspirine est administrée à titre préventif dans la plupart des centres, mais l'intérêt d'un traitement visant à réduire la thrombocytose n'est pas admis par tous.

A l'inverse, il est recommandé de traiter les patients à haut risque. En effet, une étude randomisée portant sur l'efficacité de l'hydroxyurée (HU) a comparé parmi 114 patients (85% d'âge >65 ans, 52% avec des antécédents vasculaires, tous ayant plus de 530 x 10⁹ plaquettes/l) l'évolution de ceux qui recevaient de l'HU et de ceux qui n'en recevaient pas, l'aspirine ou un équivalent continuant à être administrés par ailleurs. Au terme d'un suivi de 27 mois, 14 patients dans le groupe non traité avaient fait un épisode vasculaire contre 2 dans le groupe traité, la différence étant significative (Cortelazzo, *et al* 1995).

Le traitement s'adresse donc aux patients dits à risque. Schématiquement, trois possibilités sont offertes : l'aspirine, l'HU et l'anagrélide.

L'aspirine est le traitement de référence des manifestations ischémiques de la microcirculation. Son rôle préventif sur les thromboses artérielles est nettement établi. Par analogie avec d'autres situations comportant un risque de complications vasculaires artérielles, son administration est recommandée pour prévenir les récurrences quand une thrombose artérielle est déjà survenue au cours de la TE. C'est aussi par assimilation avec l'efficacité des antiagrégants sur les troubles de la microcirculation qu'on admet un rôle préventif de l'aspirine chez les patients asymptomatiques. De faibles doses (50 à 100 mg/jour) paraissent suffisantes.

L'hydroxyurée (HU) est le traitement de référence pour les patients à risque, après l'essai randomisé cité (Cortelazzo, *et al* 1995). A la dose initiale de 15-20 mg/kg/jour, elle permet de baisser à environ 450 x 10⁹/l le nombre de plaquettes, en 8 semaines ; le traitement doit être poursuivi sans discontinuer. Le taux d'échecs est <10%. Les effets indésirables sont une macrocytose et une leucopénie, réversibles en peu de jours. D'autres effets indésirables (lésions cutanées ou muqueuses à type d'ulcérations) sont plus rares; au total, 3 à 8% des traitements sont abandonnés par les patients (EMEA 2004). Il existe un risque leucémogène mal évalué.

Les alternatives à l'HU sont l'interféron ou d'autres cytoréducteurs. L'interféron alpha est efficace chez plus de 80% des patients, mais il engendre de nombreux effets indésirables ce qui conduit à son abandon par au moins 20% des patients. Néanmoins, il constitue le traitement de choix chez les patientes à haut risque ayant un désir de grossesse.

Parmi les agents anticancéreux autres que le HU, le pipobroman est relativement bien toléré et efficace, avec un risque cumulé à 10 ans de 14% pour les thromboses, et de 3% pour les leucémies (Passamonti, *et al* 2002). Le busulfan et le radio-phosphore permettent (en administration intermittente) d'agir sur la thrombocytose. Tous deux sont certainement leucémogènes, ce qui restreint leur indication à des sujets âgés qui ne peuvent être contrôlés fréquemment.

C'est dans ce contexte que l'anagrélide apparaît comme une alternative à ces traitements.

4.4. Population cible

La population cible de XAGRID est définie par les patients ayant une thrombocyémie essentielle en échec au traitement de première intention et présentant les trois facteurs de risque : >60 ans d'âge et numération plaquettaire $>1000 \times 10^9/l$ et antécédents thrombo-hémorragiques).

D'après les données épidémiologiques disponibles, la prévalence de la TE varie entre 1/10.000 (Jensen, et al 2000) et 3/10.000 (EMEA) ce qui, extrapolé à la population française, correspondrait à 6 000 à 18 000.

Compte tenu de certaines publications françaises (Orphanet, Brière 2002) et des avis d'experts, on fait l'hypothèse que la prévalence de la TE en France serait plutôt de l'ordre de 6 000 patients.

Le taux d'échec ou d'intolérance à l'hydroxyurée est d'environ 20% (EPAR) soit 1200 patients.

On ne dispose pas de données sur le pourcentage de patients présentant **à la fois les trois facteurs de risque** : âge >60 ans et numération plaquettaire $>1000 \times 10^9/l$ et antécédents thrombo-hémorragiques. Toutefois, cette population serait limitée (avis d'experts).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%