



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

anagrélide
ANAGRELIDE AOP 0,5 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans la réduction du nombre élevé de plaquettes et les symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Une réponse adéquate au traitement de 1^{ère} ligne (hydroxyurée ou éventuellement interféron alpha pégylé hors AMM) est obtenue pour la majorité des patients. XAGRID, spécialité à base d'anagrélide, peut être envisagé uniquement en 2^{ème} ligne, en cas d'échec ou d'intolérance, conformément à son AMM. Le busulfan peut également être utilisé hors AMM, mais son potentiel leucémogène restreint sa place à la dernière ligne ou chez les sujets très âgés. Le choix du cytoréducteur repose sur le profil de chaque patient et notamment sur la tolérance attendue.

Place du médicament

ANAGRELIDE AOP est une nouvelle spécialité à base d'anagrélide, générique de la spécialité THROMBOREDUCTIN qui n'a pas d'AMM en France. Il ne s'agit pas d'un générique de XAGRID.

Considérant :

- les données d'efficacité disponibles pour THROMBOREDUCTIN en 1^{ère} ligne de traitement, issues d'une étude en simple aveugle de non-infériorité versus hydroxyurée, ayant inclus des patients considérés à haut risque selon des critères diagnostics et des modalités de traitement différents de ceux aujourd'hui admis de façon consensuelle, et dont la démonstration de non-infériorité est de plus discutabile,

- l'existence de plusieurs spécialités à base d'anagrelide remboursées en France en 2^{ème} ligne (XAGRID et ses génériques),
- les données cliniques descriptives, non comparatives, insuffisantes pour évaluer ANAGRELIDE AOP en 2^{ème} ligne, dans un contexte où ANAGRELIDE AOP n'est pas bioéquivalente à XAGRID, la Commission considère qu'ANAGRÉLIDE AOP n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, que ce soit en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	<p>« ANAGRÉLIDE AOP est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes et les symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque.</p> <p>Un patient présentant une thrombocytémie essentielle à haut risque est défini par un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 60 ans - Numération plaquettaire \geq 1.000 x 10⁹/l - Augmentation de la numération plaquettaire \geq 300 x 10⁹/l en l'espace de 3 mois - Antécédents thrombo-hémorragiques ou symptômes ischémiques sévères - Facteurs de risque vasculaire »
SMR	Insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place d'ANAGRELIDE AOP dans la stratégie thérapeutique :</u></p> <p>ANAGRELIDE AOP est une nouvelle spécialité à base d'anagrélide, générique de la spécialité THROMBOREDUCTIN qui n'a pas d'AMM en France. Il ne s'agit pas d'un générique de XAGRID.</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité disponibles pour THROMBOREDUCTIN en 1^{ère} ligne de traitement, issues d'une étude en simple aveugle de non-infériorité versus hydroxyurée, ayant inclus des patients considérés à haut risque selon des critères diagnostics et des modalités de traitement différents de ceux aujourd'hui admis de façon consensuelle, et dont la démonstration de non-infériorité est de plus discutable, - l'existence de plusieurs spécialités à base d'anagrélide remboursées en France en 2^{ème} ligne (XAGRID et ses génériques), - les données cliniques descriptives, non comparatives, insuffisantes pour évaluer ANAGRELIDE AOP en 2^{ème} ligne, dans un contexte où ANAGRELIDE AOP n'est pas bioéquivalente à XAGRID, <p>la Commission considère qu'ANAGRÉLIDE AOP n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, que ce soit en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ANAGRELIDE AOP 0,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « réduction du nombre élevé de plaquettes et les symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle (TE) à haut risque ». ANAGRELIDE AOP a obtenu son AMM en France le 25 mai 2018.

Cette spécialité est un « eurogénérique »¹ de la spécialité princeps THROMBOREDUCTIN non autorisée en France².

Une autre formulation d'anagrélide dosée à 0,5 mg est déjà disponible et remboursée en France sous le nom de XAGRID (et ses génériques). ANAGRELIDE AOP 0,5 mg n'est pas un générique de XAGRID. Ces spécialités ne sont pas strictement identiques et se distinguent notamment par les éléments suivants :

- ces deux formulations ne sont pas bioéquivalentes d'un point de vue pharmacocinétique^{3,4},
- l'AMM d'ANAGRELIDE AOP 0,5 mg est plus large que celle de XAGRID. Conformément à son AMM, l'utilisation de XAGRID est en effet limitée à la 2^{ème} ligne : « *XAGRID est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de 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* ». La Commission a évalué XAGRID dans cette indication plus restreinte (SMR important et ASMR IV)⁵,
- la définition des patients à risque retenue par l'AMM n'est pas identique (cf. ANNEXE 1),
- les RCP ne sont pas totalement superposables en ce qui concerne les doses maximales autorisées et les contre-indications (cf. ANNEXE 1).

Le laboratoire sollicite une prise en charge dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement pour une utilisation en 2^{ème} ligne en cas d'intolérance ou de résistance au traitement de 1^{ère} ligne.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ANAGRÉLIDE AOP est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes et les symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque.

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

- Age \geq 60 ans
- Numération plaquettaire \geq 1.000 x 10⁹/l
- Augmentation de la numération plaquettaire \geq 300 x 10⁹/l en l'espace de 3 mois
- Antécédents thrombo-hémorragiques ou symptômes ischémiques sévères
- Facteurs de risque vasculaire ».

¹ Générique développé par le laboratoire exploitant la spécialité de référence THROMBOREDUCTIN. ANAGRELIDE AOP et THROMBOREDUCTIN sont strictement identiques.

² Spécialité commercialisée dans 27 pays dont 11 pays européens (Autriche, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Hongrie, Lituanie, Lettonie, Pologne, Roumanie, Slovaquie).

³ Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? ANSM – Juin 2016. Consultable sur : <https://www.ansm.sante.fr>

⁴ Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M, et al. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocytopenia associated with chronic myeloproliferation. Clin Ther. 2009 Feb;31(2):386-98.

⁵ Avis d'inscription de XAGRID du 6 juillet 2005 : SMR important, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, traitement de 2^{ème} intention.

03 POSOLOGIE

« La posologie d'ANAGRELIDE AOP doit être déterminée en fonction de chaque patient et doit être contrôlée par le médecin.

La posologie initiale recommandée est de 0,5 à 1,0 mg d'ANAGRELIDE AOP par jour. Cette posologie initiale doit être maintenue pendant au moins une semaine. Ensuite, la posologie peut être adaptée au cas par cas afin d'obtenir la plus faible dose efficace pour maintenir la numération plaquettaire à une valeur $<600 \times 10^9/l$. La numération plaquettaire idéale est comprise entre $150 \times 10^9/l$ et $400 \times 10^9/l$.

L'augmentation de la dose journalière ne doit pas excéder 0,5 mg par semaine et la dose unique maximale ne doit pas dépasser 2,5 mg. La dose maximale de 5 mg par jour ne doit en aucun cas être dépassée.

Si la dose journalière totale est supérieure à 0,5 mg par jour, ANAGRELIDE AOP doit être administré deux fois par jour (toutes les 12 heures) ou trois fois par jour (toutes les huit heures).

Un contrôle régulier de l'effet du traitement par ANAGRELIDE AOP doit être effectué régulièrement (voir rubrique 4.4).

L'instauration du traitement doit être suivie d'une mesure hebdomadaire de la numération plaquettaire jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale selon chaque cas (normalisation de la numération plaquettaire ou baisse jusqu'à une valeur $<600 \times 10^9/l$). Ensuite, la numération plaquettaire doit faire l'objet de contrôles réguliers programmés à la discrétion du médecin.

Une diminution du nombre de plaquettes est généralement observée dans les 14 à 21 jours suivant le début du traitement. Chez la plupart des patients, une réponse thérapeutique adéquate est observée et maintenue à une dose de 1 à 3 mg/jour.

ANAGRELIDE AOP est conçu pour une utilisation continue. L'arrêt de la prise d'ANAGRELIDE AOP est suivi d'une augmentation de la numération plaquettaire dans les 4 à 8 jours et les valeurs pré-traitement sont rétablies dans les 10 à 14 jours suivant l'arrêt.

Personnes âgées

Aucune modification posologique spécifique à l'âge n'a été nécessaire au cours du traitement de personnes âgées par anagrélide.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour cette population de patients. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent donc être évalués avant de débiter le traitement. Le traitement par anagrélide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$) est contre-indiqué.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour cette population de patients. Toutefois, le métabolisme hépatique représente la principale voie d'élimination de l'anagrélide, on peut donc s'attendre à ce que la fonction hépatique influence ce processus. 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 rubriques 4.3 et 4.4).

Le traitement par anagrélide chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère est contre-indiqué.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'anagrélide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée. »

La thrombocytémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif qui se caractérise par une production excessive et persistante de plaquettes (thrombocytose). L'incidence est estimée entre 1 et 2,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants chaque année en France. Elle survient le plus souvent après 50 ans, touchant autant d'hommes que de femmes. On observe toutefois un autre pic de fréquence aux alentours de 30 ans, en particulier chez les femmes.

La TE peut rester longtemps asymptomatique, avec un diagnostic le plus souvent fortuit suite à un hémogramme. Moins fréquemment elle est diagnostiquée suite à l'apparition de signes cliniques dominés par les accidents thrombotiques ou hémorragiques. Une fois que les causes réactionnelles d'hyperplaquetose ont été éliminées, son diagnostic précis requiert des examens hématologiques spécialisés. Des mutations génétiques somatiques dans les cellules hématopoïétiques dont certaines sont communes à la polyglobulie de Vaquez ont été identifiées récemment (les principales mutations touchent les gènes CALR, JAK2 et MPL).

La gravité de la maladie repose sur les risques de complications vasculaires majeures. Le tableau clinique est dominé par une prédisposition aux thromboses et aux hémorragies. Les complications thrombotiques sont les plus fréquentes, plus souvent artérielles (cérébrales, coronariennes, rénales ou des membres inférieurs) que veineuses (porte, hépatique, pulmonaires). Le plus souvent les thromboses touchent la microcirculation, parfois de façon transitoire, pouvant entraîner accident ischémique transitoire, migraines, troubles visuels, étourdissements, douleur atypique à la poitrine, paresthésies distales, érythromélgies. Les thromboses artérielles sont susceptibles d'entraîner de graves séquelles, notamment neurologiques, et représentent la principale cause de mortalité.

Les hémorragies s'observent surtout si la numération plaquettaire est > 1500 G/L. Parfois cutanées et souvent muqueuses, dans la plupart des cas elles se manifestent par une épistaxis ou un saignement des gencives, des ecchymoses ou un saignement uro-génital. Il peut survenir des hémorragies internes (notamment digestives) mais celles-ci sont plus rares.

A long terme, il existe un risque d'évolution vers une myélofibrose ou de transformation en leucémie aiguë, ce qui peut influencer sur le choix thérapeutique.

L'hétérogénéité clinique et évolutive de la thrombocytémie essentielle (durée très longue, souvent non compliquée, en regard de traitements non dénués d'effets indésirables sérieux) conduit à une stratification des cas de TE selon le risque vasculaire.

Trois facteurs sont habituellement pris en considération pour catégoriser ce risque : un âge > 60 ans, des antécédents de thrombose et une numération plaquettaire $> 1\ 500 \times 10^9/l$. En fonction de ces critères, on peut classer les patients en groupe à faible risque, à risque intermédiaire, et à risque élevé. Le classement le plus simple et le plus largement utilisé à ce jour considère comme :

- à haut risque les patients d'âge >60 ans ou ayant déjà eu une thrombose,
- à risque intermédiaire les patients d'âge <60 ans, sans thrombose, mais avec un nombre de plaquettes $>1\ 500 \times 10^9/l$ ou un risque cardio-vasculaire
- à faible risque ceux qui n'ont aucun des facteurs cités.

⁶ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=3318 (consulté en février 2019).

⁷ Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v85-v99.

⁸ Harrison Claire N., Bareford D., Butt N. et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis, *British Journal of Haematology*, 2010 149:352–375

⁹ Arber D.A., Orazi A, Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405

¹⁰ Sehkar M., Royal Free London NHS Trust. Essential Thrombocythaemia Guidelines. London Cancer North and East. London Cancer ET Guidelines 2015-16 v1.0. March 12, 2015.

¹¹ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines version 2.2018. Myeloproliferative neoplasms. October 19, 2016.

¹² Barbui et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet Leukemia. 2018 May; 32(5): 1057–1069.

Depuis la découverte de la mutation du gène JAK2, qui serait associée à un risque thrombotique accru, le diagnostic et la prise en charge de la TE tendent à évoluer. Un nouveau score pronostique de thrombose (IPSET-thrombose révisé) prenant en compte la mutation V617F de JAK2¹³ est ainsi apparu récemment, mais n'a pas encore été validé dans des études prospectives.

► **Prise en charge**

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la thrombocythémie essentielle. La prise en charge thérapeutique vise avant tout à prévenir les complications thrombo-hémorragiques et à réduire le risque d'évolution hématologique contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients.

La prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur les antiagrégants plaquettaires et les traitements cytoréducteurs visant à diminuer la thrombocytose.

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. L'aspirine peut être envisagée en cas de symptômes microvasculaires.

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 cytoréducteur n'est pas admis par tous.

A l'inverse, il est recommandé de traiter l'ensemble des patients à haut risque. Le traitement de référence reste actuellement l'aspirine en association à un médicament cytoréducteur.

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, à faibles doses (50 à 100 mg/jour).

S'agissant du traitement cytoréducteur, l'hydroxyurée est le traitement de référence en 1^{ère} ligne. Le taux d'échecs serait inférieur à 10%. L'un des principaux effets indésirables est une leucopénie, généralement réversible en peu de jours à l'arrêt du traitement. D'autres effets indésirables (lésions cutanées ou muqueuses à type d'ulcérations) sont plus rares. Le risque leucémogène est mal évalué.

L'interféron alpha pégylé peut également être envisagé en 1^{ère} ligne, généralement chez les patients les plus jeunes, mais son utilisation est hors AMM. Il est efficace chez la majorité des patients, mais engendre de nombreux effets indésirables ce qui conduit à son abandon par au moins 20% des patients. Il constitue le traitement de choix chez les patientes à haut risque ayant un désir de grossesse.

Une réponse adéquate au traitement de 1^{ère} ligne (hydroxyurée ou éventuellement interféron alpha pégylé hors AMM) est obtenue pour la majorité des patients. XAGRID, spécialité à base d'anagrélide, peut être envisagé uniquement en 2^{ème} ligne, en cas d'échec ou d'intolérance, conformément à son AMM. Le busulfan peut également être utilisé hors AMM, mais son potentiel leucémogène restreint sa place à la dernière ligne ou chez les sujets très âgés. Le choix du cytoréducteur repose sur le profil de chaque patient et notamment sur la tolérance attendue.

Le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert, compte tenu des cas de résistances et d'intolérance aux traitements cytoréducteurs disponibles en 2^{ème} ligne et plus.

¹³ Barbui T et al. Development and validation of an International Pronostic Score of thrombosis in World Health Organization-Essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood 2012; 120: 5128-33.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Comparateurs médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ANAGRELIDE AOP 0,5 mg sont les traitements cytoréducteurs indiqués chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, présentés dans le tableau ci-dessous :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XAGRID 0,5 mg (anagrélide) SHIRE FRANCE S.A. et ses génériques (Arrow, Sandoz, EG, Biogaran, Mylan, Teva)	Oui	« Xagrid est indiqué pour la 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.	Inscription (06/07/2005)	Important	« 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 10 ⁹ /l et antécédents thrombo-hémorragiques. »	Oui
		<u>Patient à risque</u> Un patient à risque de thrombocytémie essentielle est défini par un ou plusieurs des critères suivants : - 60 ans d'âge - Numération plaquettaire > 1 000 x 10 ⁹ /l - Antécédents thrombo-hémorragiques. »	RI (08/06/2011 et 22/03/2017)	Important		
HYDREA 500 mg (hydroxyurée) Bristol-Myers Squibb	Non	« HYDREA est indiqué dans le traitement des patients atteints de thrombocytémie essentielle avec un fort risque de complications thromboemboliques ».	Réévaluation (14/02/2001) RI (01/02/2006 et 06/07/2016)	Important Important	-	Oui

L'utilisation hors AMM de l'interféron alfa pégylé (PEGASYS, laboratoire ROCHE SAS) est mentionnée dans l'ensemble des recommandations internationales ^{7,8,9,10,11}, notamment en 1^{ère} ligne. Cette spécialité est donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent bien que hors AMM.

A noter que le busulfan est également utilisé hors AMM dans la thrombocytémie essentielle. Compte tenu de son usage très restreint, généralement en dernière ligne ou chez des patients très âgés, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ANAGRELIDE AOP sont :

- HYDREA (hydroxyurée) ;
- PEGASYS (interféron alpha pégylé, hors AMM) ;
- XAGRID (anagrelide) et ses génériques, uniquement en 2^{ème} ligne.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'AMM d'ANAGRELIDE AOP 0,5 mg, gélule a été obtenue par procédure décentralisée dans 12 pays européens, dont la France.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui/15 juin 2018	Indications de l'AMM
Danemark	Oui/16 juillet 2018	Indications de l'AMM
Suède	Oui/1 juillet 2018	Indications de l'AMM
Autriche	Evaluation en cours	-
République Tchèque	Evaluation en cours	-
Estonie	Evaluation en cours	-
Finlande	Evaluation en cours	-
Lettonie	Evaluation en cours	-
Norvège	Evaluation en cours	-
Roumanie	Evaluation en cours	-
Slovaquie	Evaluation en cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ANAGRELIDE AOP repose sur les études cliniques ayant évalué la spécialité princeps THROMBOREDUCTIN (anagrelide), non disponible en France, dont ANAGRELIDE AOP est un « autogénérique »¹⁴.

Les principales données présentées sont issues de deux études cliniques ayant inclus des patients atteints d'une thrombocythémie essentielle considérée à haut risque :

- L'étude de phase III « ANAHYDRET » (AOP 03-007)¹⁵ : étude de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, ayant comparé THROMBOREDUCTIN *versus* hydroxyurée en 1^{ère} ligne chez des patients naïfs de traitement cytoréducteur.
- Une étude de phase IV (AOP 05-007) : étude de cohorte prospective non comparative (registre européen de patients traités par THROMBOREDUCTIN), dont l'objectif fixé à posteriori était d'évaluer l'efficacité de THROMBOREDUCTIN à 5 ans chez des patients à haut risque¹⁶ prétraités ou non par cytoréducteur. Les données présentées sont descriptives et portent sur la cohorte de patients autrichiens.

Le laboratoire a par ailleurs présenté les résultats de deux études de phase I/II visant à démontrer la bioéquivalence pharmacodynamique entre XAGRID et THROMBOREDUCTIN (études AOP 01-007 et AOP 04-007)⁴.

¹⁴ Ces spécialités sont strictement identiques (seul le nom de spécialité change) car développées par le même laboratoire.

¹⁵ Gisslinger and al. ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood 2013 ;121(10):14720-8.

¹⁶ Patients à haut risque définis par : un âge > 60 ans, des antécédents d'événements thrombo-hémorragiques ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaires.

07.1 Efficacité

7.1.1 En traitement de 1^{ère} ligne : étude ANAHYDRET (03-007)

Les données issues de l'analyse du registre européen restreinte aux patients autrichiens ne sont pas présentées compte tenu de leur moindre niveau de preuve que celles issues de l'étude ANAHYDRET.

7.1.1.1 Méthodes

Référence	Etude ANAHYDRET Gisslinger and al. ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood 2013 ;121(10):14720-8
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01065038
Objectif principal de l'étude	Comparer THROMBOREDUCTIN (spécialité dont ANAGRELIDE AOP est générique) à l'hydroxyurée en termes d'efficacité et de tolérance à court terme (6 mois).
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, comparative randomisée, en simple aveugle (patients en aveugle), en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 24/09/2002. Dernier patient ayant fini la période de 6 mois : 25/07/2006. Durée de suivi : 36 mois (phase principale de 6 mois puis extension jusqu'à 36 mois). Etude conduite dans 30 centres dans 13 pays (dont 3 centres en France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge ≥ 18 ans,- thrombocytémie essentielle selon les critères diagnostiques de l'OMS de 2001¹⁷,- n'avoir jamais reçu de médicament cytoréducteur,- patients à haut risque de thrombose ou d'hémorragie, défini par la présence d'au moins un des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">o âge >= 60 anso numération plaquettaire initiale ≥1000 G/Lo augmentation de la NP ≥ 300 G/L en l'espace de 3 moiso présence de facteurs de risques cardiovasculaires significatifs : plaque athéromateuse symptomatique, obstruction des d'une artère carotidienne, anévrisme aortique ou iliaque, antécédent de pontage ou amputation liée à une vasculopathie, hypertension artérielle sévère avec symptomatologie viscérale (cardiaque, rénale, rétinienne) <p>Note : la publication fait apparaître les critères de haut risque « diabète » et « antécédent d'événements thrombo-hémorragiques » non mentionnés dans le protocole (version finale 1.4 du 13/09/2005 fournie par le laboratoire).</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- grossesse, allaitement- pathologie cardiovasculaire de grade 3 ou 4 selon les critères de toxicité du <i>South West Oncology Group, 1992</i> avec un rapport bénéfice/risque négatif,- néphropathie sévère avec CICr < 30 ml/min- hépatopathie sévère avec ASAT ou ALAT > 5 fois la normale- pathologie systémique maligne.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) sur le centre et stratifiés sur les classes d'âge (< 60 ans et ≥ 60 ans) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none">- Anagrelide 0,5 mg (THROMBOREDUCTIN)

¹⁷ NP > 600 G/L lors de deux déterminations à au moins un mois d'intervalle ; absence de cause de thrombocytose réactive liée à un syndrome inflammatoire, une anémie ferriprive, une hémolyse, une asplénie, un néoplasme ; ferritinémie et volume moyen des hématies normaux ; hémocrite <45%, ou masse d'hématies normale (< 125% des valeurs de contrôle normales) ; pas de chromosome Philadelphia ni d'anomalie du gène BCR-ABL ; pas de signe cytogénétique ou morphologique de syndrome myélodysplasique (fer colorable dans la moelle osseuse mais pas de signe d'anémie à sidéroblastes en couronne) ; absence de splénomégalie marquée et de leucoérythroblastose réactionnelle ; augmentation du nombre d'amas de grands mégacaryocytes polyploïdes sans modification de la maturation noyau-cytoplasme ; pas, ou un minimum, de fibrose à réticuline.

	<p>Semaine 1 : 1 mg/j ; semaine 2 : 1,5 mg à 2 mg/j ; semaine 3 et plus : posologie adaptée à la réponse et à la tolérance. Dose maximale de 5mg/jour.</p> <p>- Hydroxyurée 500 mg (HYDREA)</p> <p>Semaine 1 : 1 500 mg/j ; semaine 2 et plus : posologie adaptée à la réponse et à la tolérance. Dose maximale de 2 000 mg/jour.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : seuls les patients recevant un traitement antiagrégant plaquettaire depuis au moins 2 semaines au moment de leur inclusion pouvaient le poursuivre pendant l'étude (instauration en cours d'étude non autorisée).</p>
Critères de jugement principaux	<p>4 co-critères principaux hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. numération plaquettaire à 6 mois (population ITT modifiée)¹⁸, 2. hémoglobine à 6 mois (population de tolérance), 3. taux de polynucléaires neutrophiles sanguins à 6 mois (population de tolérance), 4. nombre total de complications thrombotiques et hémorragiques cliniquement significatives liées à la thrombocytemie essentielle à 6 mois (population de tolérance). <p>L'évaluation à plus long terme (12 et 36 mois de suivi) était exploratoire.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>6 critères secondaires ont été définis dans le protocole, considérés comme exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse à court terme (complète, partielle, absence de réponse) - Maintien de la réponse à long terme - Complications liées à la TE - Qualité de vie - Paramètres biologiques
Taille de l'échantillon	<p>Le recrutement a été stratifié en deux étapes selon un design adaptatif (méthode de Bauer & Köhne) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - effectif planifié N= 140 pour la 1ère période, puis calcul de l'effectif complémentaire de la 2ème période nécessaire au vu des résultats de la 1ère période, - effectif total augmenté à N=250 au vu des résultats de la 1ère période 1 impliquant le recrutement de 110 patients lors de la 2ème période. <p>Le choix de cette méthode est justifié dans le rapport d'étude par le peu d'études antérieures permettant d'appuyer les hypothèses sur l'efficacité relative de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyses des critères principaux (pour chacune des phases I et II)</p> <p>Selon le plan d'analyse statistique final tel que défini dans le « Data clearing Report » du 13 mai 2005, quatre analyses principales ont été réalisées selon une séquence hiérarchique prédéfinie :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test de non-infériorité sur la variation de la numération plaquettaire <u>à 6 mois</u>. 2) test de non-infériorité sur la variation de l'hémoglobine <u>à 6 mois</u>. 3) test de non-infériorité sur la variation du taux de polynucléaires neutrophiles sanguins <u>à 6 mois</u>. 4) test de non-infériorité sur le nombre total d'événements liés à la TE (événements classés par un comité indépendant). <p>Note : la version finale du protocole, datée du 11 novembre 2004, prévoyait trois et non quatre analyses principales dans la séquence hiérarchique, avec un seul test de non-infériorité combinant les critères « hémoglobine » et « numération leucocytaire » au lieu de deux analyses distinctes.</p> <p>Pour l'ensemble de ces critères, les analyses principales étaient réalisées avec imputation des données manquantes par LVCF/LOCF (<i>Last Value/Observation Carried Forward</i>).</p> <p>Pour les 3 critères continus (1), (2) et (3) :</p> <p>Non-infériorité de la différence des médianes analysée par un test non-paramétrique de Su & Wei, avec une marge de non-infériorité $\Delta=10\%$ correspondant à la limite</p>

inférieure de l'intervalle de confiance. D'après le rapport d'étude, la réduction médiane à 6 mois du critère primaire (thrombocytémie) étant de -56.7%, une marge de non-infériorité de 10% est apparu raisonnable pour les investigateurs.

Chaque critère a été testé selon un schéma de non-infériorité au seuil α unilatéral=2,5%.

La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de Médiane(Anagrélide) - Médiane(hydroxyurée) < -10,0%

Note : le protocole final fourni prévoyait d'utiliser un autre test, celui de Wilcoxon Mann-Whitney.

Pour le critère (4) :

Non-infériorité analysée par le test log-Rank de Cox-Mantel au seuil α unilatéral=2.5%. Le critère de comparaison était l'OR de Cochran-Mantel-Haenzel avec une marge de non-infériorité $\Delta=0,404$ correspondant à la limite inférieure de l'IC de l'OR, soit un HR=0.404, équivalent à une différence standardisée de Cohen d=0,5.

La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC 95% de l'OR_(hydroxyurée/anagrélide) > $\Delta=0,404$.

Schéma adaptatif

Conformément au schéma adaptatif prédéfini selon la méthode de Bauer-Köhne, à l'issue d'une 1^{ère} période de 6 mois, il pouvait être décidé de poursuivre l'étude en réalisant une 2^{ème} période de 6 mois également. La décision dépendait de la valeur p pour l'analyse de non-infériorité du 1^{er} critère principal de jugement (% de réduction de nombre de plaquettes) en fin de 1^{ère} période :

- $p < 0,0102$: arrêt de l'étude car non-infériorité démontrée,
- $p > 0,5$: arrêt de l'étude car résultats négatifs,
- $0,0102 < p < 0,5$: poursuite de l'étude (2^{ème} période) selon le schéma adaptatif prédéfini.

Si une 2^{ème} période était réalisée, les mêmes analyses de non-infériorité que pour la 1^{ère} période étaient réalisées.

Analyses confirmatoires

Le protocole prévoyait une analyse confirmatoire sur l'ensemble de l'étude, en combinant les résultats des 2 périodes. La non-infériorité sur l'ensemble de l'étude pour le 1^{er} critère d'efficacité était démontrée si la condition suivante était remplie : $p_{\text{phase I}} \times p_{\text{phase II}} < \alpha_c = 0,00380$ (test unilatéral).

Dans le cas où cette condition était remplie, alors les autres critères principaux d'efficacité 2, 3 et 4 pouvaient être testés de façon confirmatoire selon la séquence hiérarchique prédéfinie.

Les seuils de significativité statistique ont été calculés en considérant les résultats de la 1^{ère} période. Ils sont présentés dans le tableau ci-après¹⁹ :

Criterion	P _{stage I}	Confirmatory Proof if P _{stage II} is ...
Platelet reduction	0.0107	< 0.3551
Change in haemoglobin	< 0.0001	≤ 1.0000
Change in neutrophils	< 0.0001	≤ 1.0000
Total number of ET related complications	0.1950	< 0.0195

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité sur la population Per Protocole (PP) ont été réalisées pour les critères 1, 2 et 3 uniquement.

¹⁹ AOP 03-007. Clinical Study Report on Stage II. Version finale 25 janvier 2007. p.137

7.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total 253 patients ont été inclus dans la population ITT modifiée parmi les 259 patients randomisés : 122 dans le groupe anagrélide et 131 dans le groupe hydroxyurée (cf. tableau 1).

Dans la population ITT, un arrêt prématuré de traitement ou une violation du protocole ont été rapportés pour 15,6% (n=19/122) des patients du groupe anagrélide (17,6% au cours de la 1ère période et 12,5% au cours de la 2ème période) et pour 11,5 % (n=15/131) des patients du groupe hydroxyurée (16,2% au cours de la 1ère période et 6,3% au cours de la 2ème période).

Tableau 1. Effectifs de l'étude de phase III 03-007

	Anagrélide	Hydroxyurée	Total
1ère période			
randomisés (ITT)	74	72	146
randomisés et traités (ITT modifiée)	74	68	142
retraits/violations de protocole	13	11	24
<i>per protocol</i>	61	57	118
2ème période			
randomisés (ITT)	48	65	113
randomisés & traités (ITT modifiée)	48	63	111
retraits/violations de protocole	6	4	10
<i>per protocol</i>	42	59	101
périodes 1 + 2			
randomisés (ITT)	122	137	259
<u>randomisés & traités (ITT modifiée)</u>	<u>122</u>	<u>131</u>	<u>253</u>
retraits/violations de protocole	19	15	34
<i>per protocol</i>	103	116	219

Sur l'ensemble des deux périodes de 6 mois, le taux d'arrêt prématuré de traitement a été de 9,0% dans le groupe anagrélide et de 4,6% dans le groupe hydroxyurée (population ITT modifiée). Il s'agissait d'un arrêt en raison d'un effet indésirable pour 6 patients (4,9%) du groupe anagrélide et 5 patients (3,8%) du groupe hydroxyurée (cf. tableau 2).

A 12 mois, ce taux était de 15,6% (n=19/122) dans le groupe anagrélide et de 8,4% (n=11/131) dans le groupe hydroxyurée, essentiellement en raison d'un événement indésirable dans les deux groupes et également d'un manque d'efficacité pour l'anagrélide.

Tableau 2 : Etude de phase III 03-007 : arrêts prématurés de traitements à 6 mois (population ITT)

	Anagrélide	Hydroxyurée	Total
Arrêts de traitement à 6 mois	n=11/122 9,0%	n=6/131 4,6%	n=17 6,7%
Motif de l'arrêt*			
événement indésirable	6	5	11
manque d'efficacité	4	0	4
volonté du patient	1	0	1
autre motif	1	1	2

* Pour 1 patient du groupe anagrélide, l'arrêt était motivé à la fois par la survenue d'un EI et pour un manque d'efficacité.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Validation du diagnostic selon les critères OMS

Après le début de l'étude, une vérification indépendante des critères diagnostiques histocytopathologiques et génétiques par des laboratoires centralisés en aveugle du traitement a pu être réalisée pour 235 sur 253 patients et la mutation du gène JAK2-V617F a pu être recherchée chez 199 patients.

Le diagnostic de thrombocytémie essentielle (TE) a été confirmé chez 194 des 235 patients (82%). Pour 18% des patients un nouveau diagnostic a été posé, dont celui d'une myélofibrose précoce pour 19 patients et d'une TE associée à d'autres pathologies médullaires pour 16 patients.

Caractéristiques des patients

Une analyse de l'homogénéité des caractéristiques des patients à l'inclusion a été effectuée conformément au plan d'analyse statistique final. Elles n'ont pas en évidence d'hétérogénéité entre les groupes (estimateur de Mann-Whitney = 0,36/0,64) sur les différents critères analysés.

Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 3. Etude de phase III 03-007 : caractéristiques des patients à l'inclusion (population totale)

	Anagrélide (N=122)	Hydroxyurée (N=137)
Age (médian)	58,1 ans	56,4 ans
Hommes/femmes	38% / 62%	34% / 66%
Plaquettes (médiane, x10 ⁹ /L)	979,5	1044,0
Hémoglobine (médiane, g/dL)	14,0	14,0
Leucocytes (médiane, x10 ⁹ /L)	9,4	9,5
JAK2 V617F positif (n)	44,3%	38,7%
ATCD d'événements thromboemboliques	21,3%	16,1%
ATCD de saignement	6,6%	10,9%
ATCD d'épisodes ischémiques	21,3%	11,7%
Traitement par aspirine	28,7%	27,7%
Hypertension	37,7%	38,0%
Diabète	3,3%	6,6%

Une prise d'anticoagulant à au moins un des temps de mesure a été rapportée pour :

- Période I : 71,6 % des patients du groupe anagrélide et 72,1% de ceux du groupe hydroxyurée ;
- Période II : 81,3% versus 74,6% des patients respectivement.

A noter que seuls environ 28% des patients prenaient de l'aspirine à l'inclusion. Conformément au protocole, seuls ces patients étaient donc autorisés à en recevoir pendant l'étude concomitamment au traitement évalué.

Numération plaquettaire à l'inclusion

Patients inclus dans la 1ère période

Dans le groupe anagrélide (n=74), 1,4% (n=1) des patients avaient à l'inclusion un taux de plaquettes < 600 G/l, 40,5% un taux compris entre 600 et < 900 G/l, 33,8% entre 900 et < 1200 G/l et 24,3% supérieur ou égal à 1200 G/l.

Dans le groupe hydroxyurée (n=68), 1,5% (n=1) des patients avait un taux de plaquettes < 600 G/l, 26,5% un taux compris entre 600 et < 900 G/l, 42,6% entre 900 et < 1200 G/l et 29,4% supérieur ou égal à 1200 G/l.

Patients inclus dans la 2ème période

Dans le groupe anagrélide (n=48), 2,1% (n=1) des patients avait à l'inclusion un taux de plaquettes < 600 G/l, 14,6% un taux compris entre 600 et < 900 G/l, 50,0% entre 900 et < 1200 G/l et 33,3% supérieur ou égal à 1200 G/l.

Dans le groupe hydroxyurée (n=63), 1,6% (n=1) des patients avait un taux de plaquettes < 600 G/l, 36,5% un taux compris entre 600 et < 900 G/l, 28,6% entre 900 et < 1200 G/l et 33,3% supérieur ou égal à 1200 G/l.

► Critères de jugement principaux (analyses à 6 mois)

Quatre critères ont été testés selon un ordre défini à priori dans le protocole :

- dans la population ITT pour les 3 premiers critères²⁰, avec une analyse de sensibilité sur la population PP,
- dans la population de tolérance pour le 4^{ème} critère.

Pour rappel, la décision de poursuivre ou non l'étude au-delà de la 1^{ère} phase de 6 mois était basée sur la valeur p pour l'analyse du 1^{er} critère principal (% de réduction de nombre de plaquettes) à la fin de cette période.

(1) Numération plaquettaire à 6 mois (population ITT modifiée)

Période 1

A l'issue de 6 mois de traitement, la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée sur le pourcentage de réduction de la numération plaquettaire médiane n'a pas été démontrée avec une réduction de -55,7% dans le groupe anagrélide (de 932,5 G/L à 443,5 G/L) et -59,4% dans le groupe hydroxyurée (de 1047,0 G/L à 402,0 G/L), soit une différence absolue de -3,45% IC_{97,96}[-10,14 ; 5,58], p=0,0107, non significative en raison d'une borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) inférieure à la borne prédéfinie de -10% et un p supérieur à celui prédéfini de 0,0102. La courbe de distribution des variations par rapport à l'inclusion est présentée ci-après (figure 1).

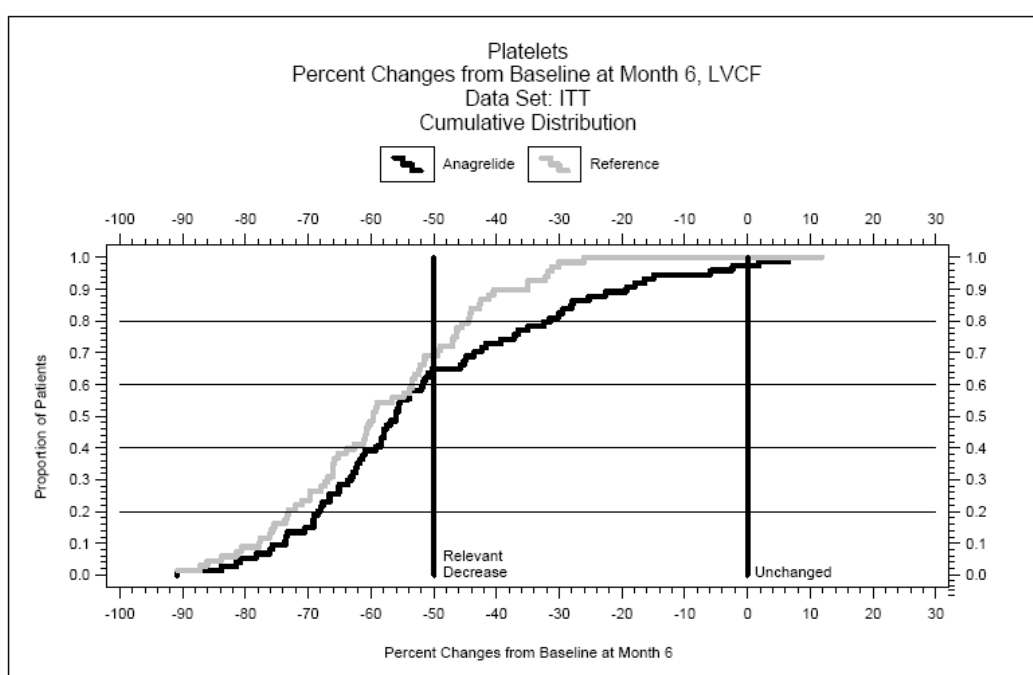


Figure 1. Etude 03-007 – Période 1 : pourcentage de variation de la numération plaquettaire à 6 mois

L'analyse de sensibilité menée sur la population PP a conforté ces résultats.

Compte tenu de l'absence de démonstration de la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée et conformément au protocole, l'étude a été poursuivie avec une 2^{ème} période de 6 mois.

Période 2

A l'issue de 6 mois de traitement, la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée : -58,8% dans le groupe anagrélide (de 1056,5 G/L à 424,5 G/L) et -62,6% dans le groupe hydroxyurée (de 1006,0 G/L à 394,0 G/L), soit une différence absolue de -4,0% IC_{97,96}[-11,41 ; 3,56], p=0,0301, non significative en raison d'une borne inférieure de l'IC inférieure à la borne prédéfinie de -10%. La courbe de distribution des variations par rapport à l'inclusion est présentée ci-après (figure 2).

L'analyse de sensibilité menée sur la population PP a conforté ces résultats.

²⁰ Le plan d'analyse statistique prévoyait l'analyse du 1^{er} critère de la hiérarchie sur la population en ITT et celle des critères 2, 3 et 4 sur la population de tolérance. A noter que la population de tolérance était identique à celle ITT.

Figure 9: Platelets, Percent Changes from Baseline, Cumulative Distribution Function, ITT

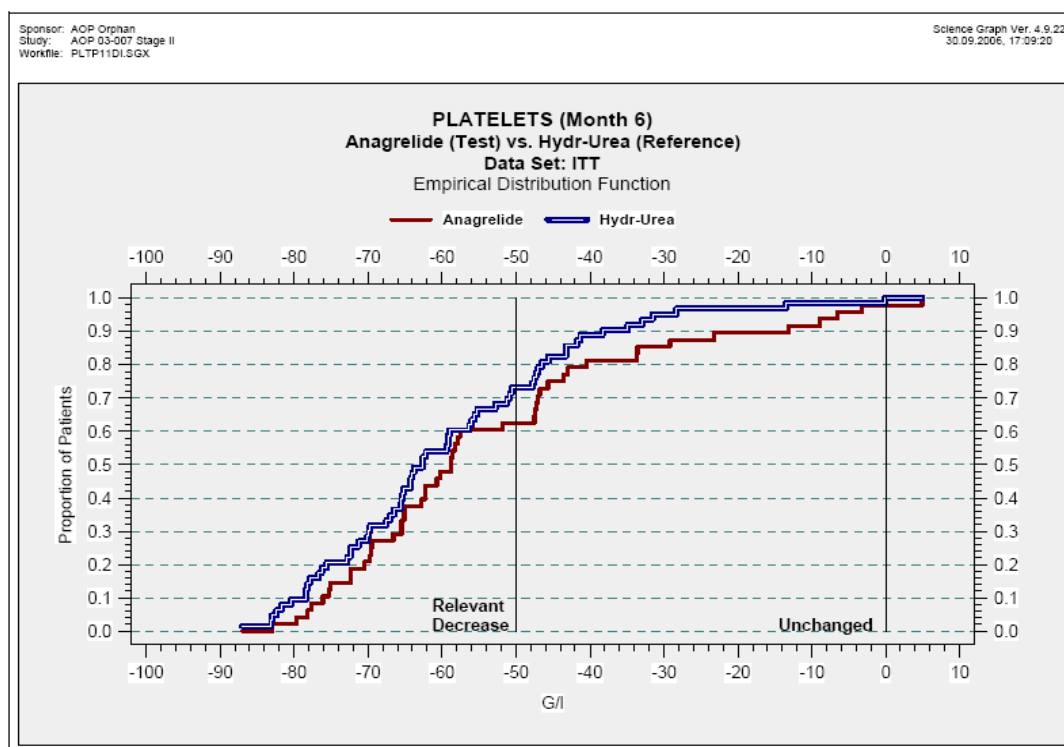


Figure 2. Etude 03-007 – Période 2 : pourcentage de variation de la numération plaquettaire à 6 mois

Analyse sur l'ensemble de l'étude

Conformément au schéma adaptatif prédéfini, l'analyse finale combinant les 2 périodes a conclu à la non-infériorité de l'anagrelide par rapport à l'hydroxyurée avec $p_{\text{Période 1}} \times p_{\text{Période 2}}$ inférieur au seuil calculé de 0,00380 (test unilatéral). L'analyse de sensibilité menée sur la population PP a conforté ces résultats.

Considérant ces résultats et conformément au protocole, les analyses suivantes prévues dans la hiérarchie pouvaient être réalisées.

(2) Hémoglobinémie à 6 mois (population ITT modifiée)

La non-infériorité de l'anagrelide par rapport à l'hydroxyurée a été démontrée sur le pourcentage de réduction médiane de l'hémoglobinémie à 6 mois au cours des 2 périodes de l'étude (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à la borne prédéfinie de -10%) :

- Période 1 : -7,6% dans le groupe anagrelide et -4,75% dans le groupe hydroxyurée, soit une différence entre les médianes de -2,85 IC_{97,96}[-5,45 ; 1,71], $p < 0,0001$.
- Période 2 : -7,3% versus -3,7%, soit une différence entre les médianes de -3,68 IC₉₅[-7,08 ; -1,05], $p = 0,0005$.

Les analyses de sensibilité menées sur la population PP ont conforté ces résultats.

La non-infériorité a été confirmée par l'analyse combinant les 2 périodes de l'étude ($p_{\text{Période 2}}$ inférieur au seuil calculé de 1,000).

(3) Taux de polynucléaires neutrophiles à 6 mois (population ITT modifiée)

La non-infériorité de l'anagrelide par rapport à l'hydroxyurée a été démontrée sur le pourcentage de réduction médiane des neutrophiles après 6 mois de traitement au cours des deux phases de l'étude (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à la borne prédéfinie de -10%) :

- Période 1 : -11,0% dans le groupe anagrelide et -50,0% dans le groupe hydroxyurée, soit une différence absolue entre les médianes de +39,1 IC_{98,98}[+33,43 ; -], $p < 0,0001$,
- Période 2 : -8,6% versus -45,5%, soit une différence absolue entre les médianes de +37,1 IC₉₅[+27,99 ; 44,92], $p < 0,0001$.

Les analyses de sensibilité menées sur la population PP ont conforté ces résultats.

La non-infériorité a été confirmée par l'analyse combinant les 2 périodes de l'étude ($p_{\text{phase II}}$ inférieur au seuil calculé de 1,000).

(4) Complications thrombo-hémorragiques liées à la TE (population tolérance)

L'analyse de ce critère a été effectuée sur la population tolérance, identique à la population ITT modifiée, et stratifiée sur la prise d'anticoagulants.

Période 1

Au total 8 patients du groupe anagrélide ($n=8/74$, 10,8%) et 8 patients du groupe hydroxyurée ($n=8/72$, 11,8%) ont rapporté au moins un événement lié à la TE (29 événements au total : 16 dans le groupe anagrélide et 13 dans le groupe hydroxyurée) : $HR=1,01$ $IC_{96,97}[0,36 - 2,83]$, $p=0,195$. La non-infériorité de l'anagrélide n'a pas été démontrée sur ce critère au regard de la borne inférieure de l'IC, inférieure à la borne prédéfinie de 0,57.

Ces résultats ont été confortés par les différentes analyses complémentaires réalisées.

Période 2

Au total 6 patients du groupe anagrélide ($n=6/48$, 12,5%) et 10 patients du groupe hydroxyurée ($n=10/63$, 15,9%) ont rapporté au moins un événement lié à la thrombocytémie (22 événements au total : 6 dans le groupe anagrélide et 16 dans le groupe hydroxyurée dont 7 événements pour 1 même patient) : $HR=1,48$ $IC_{96,1}[0,50 - 4,36]$. Le rapport d'étude conclu à la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée (borne inférieure de l'IC supérieure à la borne calculée de 0,404).

Analyse combinant les 2 périodes

Au total 14 patients du groupe anagrélide ($n=14/122$, 11,5%) et 18 patients du groupe hydroxyurée ($n=18/131$, 13,7%) ont rapporté au moins un événement lié à la thrombocytémie. Un total de 51 événements a été rapporté : 22 dans le groupe anagrélide et 29 dans le groupe hydroxyurée (respectivement 5 et 6 événements qualifiés de majeurs).

Conformément au schéma adaptatif prédéfini, l'analyse finale combinant les résultats des 2 périodes a conclu à la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée sur ce critère (nombre total d'événements par patient) au regard de la borne inférieure de l'IC égale à 0,5032, supérieure à la borne calculée de 0,404.

► Critères de jugement secondaires (exploratoires)

Le protocole prévoyait l'analyse de 6 critères de jugement secondaires, dont 4 critères d'efficacité (cf. rubrique 7.1.2.1 Méthode). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, les résultats sur ces 4 critères ne seront pas détaillés (cf. paragraphe 07.2 de l'avis pour l'analyse de la qualité de vie et paragraphe 07.3 pour celle des événements indésirables).

A noter que les taux de réponse clinique, dont l'analyse était prévue au protocole, ne sont pas présentés dans les rapports d'étude.

7.1.2 En traitement de 2^{ème} ligne : registre européen de phase IV (AOP 05-007)

Il n'a pas été déposé d'étude ayant évalué spécifiquement la spécialité princeps THOMBOREDUCTIN (anagrélide) chez des patients intolérants ou résistants à leur traitement cytoréducteur de 1^{ère} ligne.

Les données fournies par le laboratoire dans cette population sont issues d'une étude de cohorte post-AMM non comparative (étude de phase IV AOP 05-007), basée sur un registre européen mis en place dans 7 pays, spécifique au princeps THOMBOREDUCTIN.

L'objectif principal de ce registre, fixé à posteriori, était d'évaluer l'efficacité à long terme (5 ans) de THOMBOREDUCTIN chez des patients à haut risque, prétraités ou non par un agent cytoréducteur. Les patients à haut risque étaient définis par la présence d'au moins un de ces facteurs : un âge > 60 ans, des antécédents d'événements thrombo-hémorragiques ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaires.

L'analyse présentée est descriptive et ne porte que sur la sous-cohorte de patients autrichiens²¹, en réponse à une demande des autorités autrichiennes. Les données extraites portent sur 722 patients traités entre 2001 et 2006 ayant un suivi de 5 ans dans le registre.

Sur cette période un total de 163 patients (22,6%) a arrêté l'étude prématurément aux motifs suivants : perdus de vue (6,9%), événements indésirables (4,6%), raisons médicales (5,0% (dont inefficacité et bénéfice/risque cardiaque négatif)), décès (1,7%), autre raison (5,4% (dont inobservance, documentation insuffisante)). Parmi ces patients 4 ont arrêté le traitement en raison d'une progression de la maladie (métaplasie myéloïde).

Parmi les 722 patients autrichiens, 336 avaient été prétraités par un autre cytoréducteur avant THROMBOREDUCTIN. Parmi eux 38% étaient âgés de plus de 60 ans, 30% étaient des femmes, 11,6% avaient une thrombocytose > 1000 G/L et 17% un antécédent d'événement thromboembolique.

La proportion de données manquantes sur le taux de plaquettes était importante : 44,3% à 12 mois, 80,4% à 36 mois et 93,8% à 5 ans. Sur la période de 5 ans, il a été observé dans cette sous-cohorte de patients prétraités (résultats disponibles pour 322 des 336 patients) :

- une numération plaquettaire ≤ 600 G/l sur au moins 2 mesures consécutives (« répondeurs ») au cours des 5 ans de suivi chez 67,3% des patients (n=217/322) ;
- une numération plaquettaire ≤ 450 G/l à au moins 1 mesure (« répondeurs complets ») chez 71,4% des patients (n=230/322),

A noter que certains patients étaient co-traités par de l'hydroxyurée (traitements concomitants renseignés pour n=178/336 patients prétraités) : 21,4% au cours de la 1^{ère} année (n=38/178), 11,1% (n=3/27) au cours de la 3^{ème} année et 8,3% à 5 ans (n=1/11).

7.1.3 Données de bioéquivalence

Deux études de phase I/II visant à démontrer la bioéquivalence pharmacodynamique entre XAGRID (spécialité disponible en France) et THROMBOREDUCTIN (spécialité de référence de ANAGRELIDE AOP) ont inclus 34 patients atteints de TE associée à une maladie myéloproliférative ou atteints d'autres maladies myéloprolifératives (polyglobulie de Vaquez, LMC, myélofibrose primitive) nécessitant une thrombocytoréduction (études AOP 01-007 et AOP 04-007).

Les résultats de ces études de même que ceux d'une étude de bioéquivalence pharmacocinétique entre ces deux spécialités ont fait l'objet d'une publication⁴. D'après les auteurs « *les études présentées pour évaluer les effets sur le nombre de plaquettes chez les patients atteints de TE ou de thrombocytémie associés à un syndrome myéloprolifératif après le passage d'une formulation à l'autre n'étaient pas conçues pour vérifier la non-infériorité à long terme, mais pour vérifier l'hypothèse que la numération plaquettaire demeurerait dans une plage prédéterminée à court terme. Les études chez les patients atteints d'une TE n'étaient pas conçues pour tester les effets à long terme sur les plaquettes, l'efficacité clinique (prévention des événements thrombo-hémorragiques) ou le profil d'événements indésirables* ».

Ils concluent par ailleurs que « *les propriétés pharmacocinétiques et les taux d'événements indésirables chez ces volontaires sains différaient entre la formulation de référence et la formulation test de l'anagrélide. Ce résultat pourrait être attribuable à des profils de dissolution in vitro distincts. Chez les patients atteints de TE ou de thrombocytémie associée à un syndrome myéloprolifératif chronique, la numération plaquettaire n'était pas significativement différente²² entre la période de référence et la période de 4 semaines, lorsque les sujets sont passés de la référence à la formulation à l'essai* ».

²¹ Patients issus des 3 centres autrichiens. Pour information, les autres centres européens participant au registre mais non-inclus dans cette extraction de base de données étaient situés en Allemagne, République Tchèque, Hongrie, Pologne, Lituanie et France. Information fournie par le laboratoire.

²² Limite d'équivalence prédéfinie : ± 150 G/l.

Par ailleurs, le RCP d'ANAGRELIDE AOP mentionne « *qu'une étude des paramètres pharmacocinétiques a révélé un Tmax retardé, une Cmax et une ASC réduites pour ANAGRELIDE AOP par rapport à un autre médicament contenant de l'anagrélide. Cette absorption retardée de la substance active d'ANAGRELIDE AOP – malgré une activité identique – peut expliquer la différence de profil des effets indésirables* ».

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ANAHYDRET, au cours des deux phases de 6 mois, à l'aide du questionnaire générique SF-36. Il s'agissait d'une analyse purement descriptive, sans comparaisons statistiques entre les groupes. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de phase III ANAHYDRET (AOP-03-007) : traitement de 1^{ère} ligne

► Données à 6 mois

Période 1 (n=142)

La durée moyenne d'exposition a été de 171 jours dans le groupe anagrélide (médiane 180 jours) et de 177 jours dans le groupe hydroxyurée (médiane 183 jours).

Au total, 391 événements indésirables (EI) ont été rapportés pendant la phase de traitement, 202 (51,7 %) dans le groupe anagrélide et 189 (48,3 %) dans le groupe hydroxyurée. Au moins un EI a été rapporté par 71,6% (n=53/74) des patients sous anagrélide et 73,5% (n=50/68) de ceux sous hydroxyurée. Les EI les plus nombreux dans le groupe anagrélide ont été : céphalée/maux de tête (n=30), palpitation/tachycardie (n=15), diarrhée (n=8), hypertension (n=7) et nausée (n=7). Les EI les plus nombreux dans le groupe hydroxyurée ont été : leucopénie (n=19), maux de tête (n=10), vertiges (n=6) et symptômes pseudo-grippaux (n=6).

Quatorze patients ont rapporté au moins un EI grave (EIG), 4 (5,4%) dans le groupe anagrélide et 10 (14,7%) dans le groupe hydroxyurée dont 1 décès en raison d'une hémorragie cérébrale non imputé au traitement (seul décès survenu au cours de cette phase).

Sept patients ont interrompu l'étude prématurément en raison d'un EI, 3 (4,1%) dans le groupe anagrélide et 4 (5,9%) dans le groupe hydroxyurée. A l'exception d'un cas, il a été considéré que ces EI étaient au moins possiblement liés au traitement reçu. Dans le groupe anagrélide il s'agissait de maux de tête, diarrhée, œdème des extrémités et vertige.

Période 2 (n=111)

La durée moyenne d'exposition a été de 163,4 jours dans le groupe anagrélide (médiane 180 jours) et de 178 jours dans le groupe hydroxyurée (médiane 182 jours).

Au total, 339 événements indésirables (EI) ont été rapportés pendant la phase de traitement, 123 (36,3%) dans le groupe anagrélide et 216 (63,7%) dans le groupe hydroxyurée. Au moins un EI a été rapporté par 75,0% (n=36/48) des patients sous anagrélide et 69,8% (n=44/63) de ceux sous hydroxyurée. Les EI les plus nombreux dans le groupe anagrélide ont été : céphalée/maux de tête (n=14), palpitation/tachycardie (n=14), vertiges (n=6) et diarrhée (n=5). Les EI les plus nombreux sous hydroxyurée ont été : leucopénie (n=17), épistaxis (n=16), vertiges (n=10), maux de tête (n=10), symptômes pseudo-grippaux (n=10) et anémie (n=8).

Onze patients ont rapporté au moins un EI grave (EIG), 5 (10,4%) dans le groupe anagrélide (7 EIG) et 10 (15,9%) dans le groupe hydroxyurée (9 EIG). Aucun EIG n'a conduit au décès, mais 3 événements ont mis en jeu le pronostic vital du patient (anagrélide : 1 infarctus du myocarde et 1 tachycardie supraventriculaire, hydroxyurée : 1 cas de polymyalgie rhumatismale).

Quatre patients ont interrompu l'étude prématurément en raison d'un EI, 4 (6,3%) dans le groupe anagrélide et 1 (1,6%) dans le groupe hydroxyurée.

Données combinées des 2 périodes à 6 mois

Sur l'ensemble des 2 périodes de l'étude, les EI pour lesquels il a été observé le plus grand écart de fréquence entre les deux groupes ont été :

- palpitation : 18,9% (n=23/122) dans le groupe anagrélide versus 3,1% (n=4/131) dans le groupe hydroxyurée,
- leucopénie : 0% (n=0/122) versus 19,9% (n=26/131),
- symptômes pseudo-grippaux : 4,1% (n=5/122) versus 10,7% (n=14/131),
- anémie : 4,1% (n=5/122) versus 9,2% (n=12/131),
- épistaxis : 4,1% (n=5/122) versus 9,9% (n=13/131).

► **Données à 12 mois (n=253)**

Cette analyse a porté sur la population de tolérance des 2 périodes de l'étude combinées : anagrélide n=122 et hydroxyurée n=131. Au terme des 12 mois, 81,2% (n=99/122) des patients sous anagrélide et 81,7% (n=107/131) de ceux sous hydroxyurée avaient rapporté au moins un EI.

Les EI pour lesquels il a été observé le plus grand écart de fréquence entre les deux groupes ont notamment été :

- palpitation: 15,6% dans le groupe anagrélide versus 1,5% dans le groupe hydroxyurée,
- tachycardie : 9% versus 2,3%,
- maux de tête : 21,3% versus 13,7%,
- diarrhée : 12,3% versus 6,1%,
- hypertension : 10,7% versus 3,1%,
- leucopénie : 0% versus 24,4%,
- anémie : 6,6% versus 14,5%,
- symptômes syndromes ? pseudo-grippaux : 6,6% versus 12,2%,
- infection virale : 3,3% versus 8,4%,
- épistaxis : 4,9% versus 11,5%.

Le rapport d'étude ne mentionne pas la fréquence des autres EI, notamment des EI les plus fréquents dans chacun des groupes.

7.3.1.2 Etude post-AMM AOP 05-007 (registre européen)

Pour rappel, les données fournies par le laboratoire portent uniquement sur la sous-cohorte de patients autrichiens (n=722), prétraités ou non par un agent cytoréducteur.

La période d'observation moyenne a été de 23,4 mois dans cette étude d'une durée de 5 ans. Environ 12% des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Néanmoins le rapport d'étude ne détaille ni le nombre ni la fréquence des différents événements rapportés.

Le taux d'interruption prématurée du traitement par THOMBOREDUCTIN (anagrélide) a été de 22,6% (n=163/722), dont 4 arrêts en raison d'une progression en métaplasie myéloïde et 8 en raison d'un événement cardiaque. Près de 5% des patients (n=33/722) ont arrêté en raison d'un EI. Un événement grave a été jugé comme possiblement lié à THOMBOREDUCTIN (infarctus du myocarde).

7.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a présenté les données issues du dernier PSUR (n°13) de la spécialité de référence THOMBOREDUCTIN (anagrélide), couvrant la période du 14 septembre 2016 jusqu'au 13 septembre 2017.

L'exposition cumulée est estimée à 58 583 patient-années depuis la commercialisation de THOMBOREDUCTIN en novembre 2001 et à 8 214 patient-années sur la période du dernier PSUR. Depuis cette date, il a été enregistré 1327 cas de pharmacovigilance avec THOMBOREDUCTIN et 27 cas avec une autres spécialité d'anagrélide, soit 1354 cas au total :

- dont 196 événements indésirables graves,

- pour 868 cas il ne s'agissait pas d'une déclaration d'événement indésirable mais d'un usage hors AMM.

Sur le dernier PSUR, les troubles cardiaques ont été les plus fréquemment observés représentant 39,3% de l'ensemble des événements indésirables rapportés (n=22/56). Les palpitations étaient les plus fréquents (n=9), représentant 16,1% des événements indésirables.

Après analyse des PSUR par le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), une surveillance étroite a été demandée pour les événements suivants :

- cardiomyopathie de Takotsubo : 4 cas rapportés au total, surveillance mise en place après analyse du PSUR n°11 couvrant 09/2015 à 09/2016 ;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (EPR) : 2 cas rapportés et survenus avec la spécialité XAGRID, surveillance mise en place après analyse du PSUR n°11 ;
- hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : 2 cas rapportés au total.

7.3.3 Données issues du RCP

L'anagrélide expose à de nombreux effets indésirables. D'après le RCP d'ANAGRELIDE AOP, les effets indésirables les plus fréquemment associés à son utilisation sont généralement peu intenses et diminuent au cours du traitement. Il s'agit de céphalées, palpitations, œdème, nausées et diarrhée.

Il existe des mises en garde spéciales concernant notamment les risques graves suivants (cf. rubrique 4.4 du RCP) :

- « **Effets cardiovasculaires** : des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie, cardiomégalie et insuffisance cardiaque congestive, ont été rapportés (cf. rubrique 4.8 du RCP).
Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation d'anagrélide chez des patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, chez ceux susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) plus élevées d'anagrélide ou de son métabolite actif, et il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires graves sont également survenus chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires à l'instauration du traitement étaient normaux. Des palpitations et des céphalées ont été fréquemment observées principalement au début du traitement. »
- « **Hypertension pulmonaire** : des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par anagrélide. »

ANAGRELIDE AOP est par ailleurs contre-indiqué en cas de :

- maladie cardiovasculaire de grade 3 avec évaluation bénéfice/risque négative ou de grade 4 (selon les critères établis par le South West Oncology Group),
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- insuffisance hépatique modérée à sévère.

« Il n'existe que très peu de données sur l'utilisation de l'anagrélide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'étant pas connu, l'utilisation d'anagrélide pendant la grossesse n'est pas recommandée. »

7.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques actuellement en vigueur (version n°1 du 29 janvier 2018) mentionne les risques identifiés et potentiels importants listés dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Evénements cardiaques chez les patients jeunes (âge de 50 ans ou moins) - Evènements cardiaques reliés à un allongement de l'intervalle de QTc et torsade de pointes
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Néoplasie bénigne ou maligne (incluant la myélofibrose) - Pneumopathie interstitielle - Absence d'efficacité/évènements thrombo-hémorragiques - Interactions avec d'autres médicaments : <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibiteurs/substrats CYP1A2 ○ Inhibiteurs PDE III ○ Médicaments inhibant ou modifiant la fonction plaquettaire - Exposition durant la grossesse
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation dans la population pédiatrique - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique - Utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ANAGRELIDE AOP, eurogénérique, dans l'indication de la thrombocytémie essentielle (TE) à haut risque repose sur des données issues des études cliniques ayant évalué sa spécialité de référence, THROMBOREDUCTIN, non disponible en France. Ces spécialités sont strictement comparables en termes de formulation et fabrication.

A noter qu'il existe une spécialité à base d'anagrélide en France remboursée et générique, XAGRID, indiqué uniquement en 2^{ème} ligne de traitement, et qui n'est pas bioéquivalente à THROMBOREDUCTIN.

Les données disponibles reposent essentiellement sur une étude de phase III (ANAHYDRET) documentant l'efficacité et la tolérance d'ANAGRELIDE AOP chez les patients atteints de TE à haut risque non prétraités, c'est-à-dire en traitement de 1^{ère} ligne. Il s'agit d'une étude randomisée de non-infériorité, contrôlée versus hydroxyurée, réalisée en simple aveugle (les patients n'avaient pas connaissance du traitement), selon un schéma adaptatif. Cette étude s'est déroulée entre 2002 et 2006.

Ont été inclus des patients atteints d'une TE selon les critères diagnostiques de l'OMS de 2001 et à haut risque de thrombose ou d'hémorragie défini par la présence d'au moins un des critères suivants : âge \geq 60 ans, numération plaquettaire initiale \geq 1000 G/L, augmentation de la numération plaquettaire \geq 300 G/L en l'espace de 3 mois, antécédent d'évènements thrombo-hémorragiques, présence de facteurs de risques cardiovasculaires significatifs²³ ou diabète.

Au total 253 patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes anagrélide 0,5 mg (THROMBOREDUCTIN) ou hydroxyurée 500 mg (HYDREA). A l'inclusion l'âge médian était d'environ 57 ans. Le taux médian de plaquettes était respectivement de 979,5 G/L et 1044,0 G/L et 28% des patients de chaque groupe recevaient de l'aspirine en plus du traitement à l'étude. Les patients recevant déjà un traitement antiagrégant plaquettaire au moment de leur inclusion pouvaient le poursuivre pendant l'étude, mais l'instauration en cours d'étude n'était pas autorisée.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les analyses principales prévues au protocole visaient à tester la non-infériorité de THOMBOREDUCTIN sur quatre critères principaux d'efficacité, selon une séquence hiérarchique prédéfinie :

1. Variation médiane de la numération plaquettaire,
2. Variation médiane de l'hémoglobininémie,
3. Variation médiane des neutrophiles,
4. Nombre de complications thrombotiques et hémorragiques liées à la thrombocytémie essentielle.

²³ Plaque athéromateuse symptomatique, obstruction des d'une artère carotidienne, anévrisme aortique ou iliaque, antécédent de pontage ou amputation liée à une vasculopathie, hypertension artérielle sévère avec symptomatologie viscérale (cardiaque, rénale, rétinienne).

Si la non-infériorité n'était pas démontrée sur le 1^{er} critère de jugement principal au cours d'une 1^{ère} période de 6 mois, alors une 2^{nde} période de 6 mois incluant de nouveaux patients était réalisée (design adaptatif selon la méthode de Bauer & Köhne).

Variation de la numération plaquettaire

A l'issue des 6 mois de traitement de la 1^{ère} période (n=142), la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée sur le 1^{er} critère de jugement, avec une variation médiane par rapport à l'inclusion de -55,7% dans le groupe anagrélide et de -59,4% dans le groupe hydroxyurée, soit une différence absolue de -3,45% IC_{97,96} [-10,14 ; 5,58] (seuil de non-infériorité de 10%). Compte tenu de ces résultats, l'étude a été poursuivie avec une 2^{nde} phase de 6 mois.

Au cours de la 2^{nde} phase de 6 mois, 111 nouveaux patients ont été randomisés, 48 dans le groupe anagrélide et 63 dans le groupe hydroxyurée. La non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée : -58,8% dans le groupe anagrélide et -62,6% dans le groupe hydroxyurée, soit une différence absolue entre les médianes de -3,56% IC_{97,96} [-11,41 ; 3,56]).

Le protocole prévoyait une analyse finale combinant les résultats des 2 périodes. Celle-ci a conclu à la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée sur ce critère.

Variation de l'hémoglobiniémie et du taux de polynucléaires neutrophiles

La non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée a été démontrée sur la variation de l'hémoglobiniémie et du nombre de polynucléaires neutrophiles après 6 mois de traitement dans les 2 périodes de l'étude (seuil de non-infériorité de 10%) :

- hémoglobiniémie : différence absolue entre les groupes (médianes) de -2,85% IC_{97,96} [-5,45 ; 1,71] au terme de la 1^{ère} période et de -3,68% IC₉₅ [-7,08 ; -1,05] au terme de la 2^{nde} période ;
- neutrophiles : différence absolue entre les groupes (médianes) de +39,12% IC_{98,98} [+33,43 ; -] au terme de la 1^{ère} période (-11% dans le groupe anagrélide *versus* -50,0% dans le groupe HU) et de +37,05 IC₉₅ [+27,99 ; 44,92] au terme de la 2^{ème} période (-8,6% *versus* -45,5%).

La non-infériorité a été confirmée par l'analyse combinant les 2 périodes de l'étude.

Résultats sur le nombre par patient de complications liées à la TE

La non-infériorité de l'anagrélide a été démontrée au cours de la 2^{nde} période de 6 mois mais pas au cours de la 1^{ère}. L'analyse finale combinant les résultats des 2 périodes conclut à la non-infériorité de l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée (HR=1,48 IC_{96,1} [0,50 – 4,46]²⁴). Cette analyse a été réalisée sur la population de tolérance, identique à la population en ITT modifiée. Au total 14 patients du groupe anagrélide (11,5%) et 18 patients du groupe hydroxyurée (13,7%) ont rapporté au moins un événement, avec un total de 51 événements rapportés (22 dans le groupe anagrélide et 29 dans le groupe hydroxyurée, dont respectivement 5 et 6 événements majeurs).

Il n'a pas été déposé d'étude randomisée évaluant ANAGRELIDE AOP ou THROMBOREDUCTIN chez des patients prétraités par un autre cytoréducteur, soit en 2^{ème} ligne. Les données présentées par le laboratoire dans cette population sont issues d'une étude observationnelle post-AMM (registre européen mis en place dans 7 pays) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de THOMBOREDUCTIN. L'analyse présentée est descriptive et porte sur le sous-groupe de patients autrichiens. Le nombre important de données manquantes, en particulier sur les co-traitements et sur les taux de plaquettes, ne permet pas de considérer ces résultats.

► Tolérance

Sur l'ensemble des deux périodes de 6 mois de l'étude ANAHYDRET, le taux d'arrêt prématuré de traitement a été de 9,0% dans le groupe anagrélide et de 4,6% dans le groupe hydroxyurée. Il s'agissait d'un arrêt en raison d'un effet indésirable pour 6 patients (4,9%) du groupe anagrélide et 5 patients (3,8%) du groupe hydroxyurée. Un manque d'efficacité a par ailleurs été invoqué pour 4 patients sous anagrélide (aucun dans le groupe hydroxyurée).

Les données de tolérance à 6 et 12 mois issues de l'étude ANAHYDRET suggèrent une fréquence plus élevée d'événements cardiaques à type de palpitations/tachycardies, de maux de tête ou d'hypertension avec l'anagrélide par rapport à l'hydroxyurée. Les données suggèrent par ailleurs une fréquence plus élevée de leucopénies, d'anémies et d'épistaxis dans le groupe hydroxyurée.

²⁴ Borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à la borne calculée de 0,404

D'après le RCP d'ANAGRELIDE AOP, les effets indésirables les plus fréquemment associés à son utilisation sont céphalées, palpitations, œdème, nausées et diarrhée, généralement peu intenses et diminuant au cours du traitement. Les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques sont les événements cardiaques chez les patients jeunes (âge de 50 ans ou moins) et ceux reliés à un allongement de l'intervalle de QTc et torsade de pointes.

Discussion

L'étude ANAHYDRET ayant évalué THROMBOREDUCTIN (anagrélide) versus HYDREA (hydroxyurée) en 1^{ère} ligne de traitement présente des faiblesses limitant la portée des résultats observés :

- Cette étude étant relativement ancienne (conduite entre 2002 et 2006), les critères et méthodes diagnostics retenus dans l'étude de même que les modalités de traitement ont évolué depuis sa réalisation, notamment :
 - o Seuls 28% des patients inclus recevaient de l'aspirine en plus du traitement à l'étude, alors que les principales recommandations s'accordent aujourd'hui pour considérer l'association aspirine + traitement cytoréducteur comme le traitement de référence en 1^{ère} ligne. La pertinence d'une cytoréduction ne peut être évaluée en l'absence d'antiagrégation par aspirine.
 - o De même, les critères définissant le haut risque et justifiant la prescription de l'anagrélide ou de l'hydroxyurée dans l'étude ne sont pas ceux admis de façon consensuelle aujourd'hui, limitant la transposabilité des résultats.
- Une vérification indépendante des critères diagnostics par des laboratoires centralisés en aveugle du traitement a été réalisée après le début de l'étude pour 235 des 259 patients. Pour 18% des patients un nouveau diagnostic autre qu'une TE a été posé, néanmoins ces patients ont été maintenus dans les analyses principales,
- D'un point de vue méthodologique :
 - o La conduite de cette étude en simple aveugle est ici mal justifiée. Elle ne permet pas de maîtriser les biais d'évaluation et de suivi, dans cette étude censée montrer une non-infériorité sur les complications thrombo-hémorragiques, qui même si elles sont validées par un comité indépendant, sont signalées initialement (ou pas) par l'investigateur.
 - o La borne de non-infériorité non pertinente, qui aurait dû être justifiée et définie de façon relative selon l'efficacité du comparateur, l'hydroxyurée, alors qu'elle a été justifiée en absolu.

Parmi les données fournies par le laboratoire, celles documentant l'intérêt d'ANAGRELIDE AOP en traitement de 2^{ème} ligne sont très limitées. Elles reposent sur une analyse descriptive d'une cohorte de patients autrichiens inclus dans un registre européen de patients traités par THROMBOREDUCTIN. Toute conclusion à partir de ces données est d'autant plus délicate que les données manquantes étaient nombreuses, en particulier sur les taux de plaquettes et les co-traitements.

A noter qu'une spécialité à base d'anagrélide 0,5 mg, XAGRID (et ses génériques), est déjà prise en charge en France dans son indication AMM qui est limitée à la 2^{ème} ligne après intolérance ou échec d'un autre traitement chez des patients à risque. Les critères de sélection des patients à risque relevant d'un traitement par anagrélide dans l'AMM de XAGRID et celle d'ANAGRELIDE AOP ne sont qu'en partie superposables (cf. annexe 1). ANAGRELIDE AOP n'est pas un générique de XAGRID et ces spécialités ne sont pas bioéquivalentes d'un point de vue pharmacocinétique.

Compte tenu :

- Des limites méthodologiques importantes de l'étude ayant évalué, en 1^{ère} ligne de traitement, la non-infériorité de THROMBOREDUCTIN (princeps non disponible en France d'ANAGRELIDE AOP) à HYDREA (hydroxyurée) de façon discutable ;
- De la faiblesse des données disponibles en 2^{ème} ligne dans un contexte où ANAGRELIDE AOP n'est pas bioéquivalent à la spécialité XAGRID (autre spécialité à base d'anagrélide disponible en France en 2^{ème} ligne),

l'impact supplémentaire d'ANAGRELIDE AOP sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, ANAGRELIDE AOP n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{25,26,27,28,29,30}

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la thrombocytémie essentielle. La prise en charge thérapeutique vise avant tout à prévenir les complications thrombo-hémorragiques et ainsi à améliorer la qualité de vie des patients, ainsi qu'à réduire le risque d'évolution hématologique

L'hétérogénéité clinique et évolutive de la thrombocytémie essentielle (durée très longue, souvent non compliquée, traitements eux-mêmes non dénués d'effets indésirables sérieux) conduisent à une stratification des cas de TE selon le risque vasculaire. Trois facteurs sont habituellement pris en considération pour catégoriser ce risque : un âge > 60 ans, des antécédents de thrombose et une numération plaquettaire > 1 500 x 10⁹/l. En fonction de ces critères, les patients peuvent être classés en groupe à faible risque, à risque intermédiaire, et à risque élevé. Le classement le plus simple et le plus largement utilisé à ce jour 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.

Depuis la découverte de la mutation du gène JAK2, qui serait associée à un risque thrombotique accru, le diagnostic et la prise en charge de la TE tendent à évoluer. Un nouveau score pronostique de thrombose (IPSET-thrombose révisé) prenant en compte la mutation V617F de JAK2 est ainsi apparu récemment, mais n'a pas encore été validé dans des études prospectives.

La prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur l'aspirine et/ou les agents cytoréducteurs visant à diminuer la thrombocytose.

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. L'aspirine peut être envisagée en cas de symptômes microvasculaires.

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 cytoréducteur n'est pas admis par tous.

A l'inverse, il est recommandé de traiter l'ensemble des patients à haut risque. Le traitement de référence reste actuellement l'aspirine en association à un médicament cytoréducteur.

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

²⁵ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=3318 (consulté en février 2019).

²⁶ Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v85-v99.

²⁷ Harrison Claire N., Bareford D., Butt N. et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis, British Journal of Haematology, 2010 149:352–375

²⁸ Arber D.A., Orazi A, Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405

²⁹ Sehkar M., Royal Free London NHS Trust. Essential Thrombocythaemia Guidelines. London Cancer North and East. London Cancer ET Guidelines 2015-16 v1.0. March 12, 2015.

³⁰ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines version 2.2018. Myeloproliferative neoplasms. October 19, 2016.

microcirculation qu'on admet un rôle préventif de l'aspirine chez les patients asymptomatiques. De faibles doses (50 à 100 mg/jour) paraissent suffisantes.

S'agissant du traitement cytoréducteur, l'hydroxyurée est le traitement de référence en 1^{ère} ligne. Le taux d'échecs serait inférieur à 10%. L'un des principaux effets indésirables est une leucopénie, généralement réversible en peu de jours à l'arrêt du traitement. D'autres effets indésirables (lésions cutanées ou muqueuses à type d'ulcérations) sont plus rares. Le risque leucémogène est mal évalué.

L'interféron alpha pégylé peut également être envisagé en 1^{ère} ligne, généralement chez les patients les plus jeunes, mais son utilisation est hors AMM. Il est efficace chez la majorité des patients, mais engendre de nombreux effets indésirables ce qui conduit à son abandon par au moins 20% des patients. Il constitue le traitement de choix chez les patientes à haut risque ayant un désir de grossesse.

Une réponse adéquate au traitement de 1^{ère} ligne (hydroxyurée ou éventuellement interféron alpha pégylé hors AMM) est obtenue pour la majorité des patients. XAGRID, spécialité à base d'anagrélide, peut être envisagé uniquement en 2^{ème} ligne, en cas d'échec ou d'intolérance, conformément à son AMM. Le busulfan peut également être utilisé hors AMM, mais son potentiel leucémogène restreint sa place à la dernière ligne ou chez les sujets très âgés. Le choix du cytoréducteur repose sur le profil de chaque patient et notamment sur la tolérance attendue.

Place d'ANAGRELIDE AOP dans la stratégie thérapeutique :

ANAGRELIDE AOP est une nouvelle spécialité à base d'anagrélide, générique de la spécialité THROMBOREDUCTIN qui n'a pas d'AMM en France. Il ne s'agit pas d'un générique de XAGRID.

Considérant :

- les données d'efficacité disponibles pour THROMBOREDUCTIN en 1^{ère} ligne de traitement, issues d'une étude en simple aveugle de non-infériorité versus hydroxyurée, ayant inclus des patients considérés à haut risque selon des critères diagnostics et des modalités de traitement différents de ceux aujourd'hui admis de façon consensuelle, et dont la démonstration de non-infériorité est de plus discutable,
 - l'existence de plusieurs spécialités à base d'anagrélide remboursées en France en 2^{ème} ligne (XAGRID et ses génériques),
 - les données cliniques descriptives, non comparatives, insuffisantes pour évaluer ANAGRELIDE AOP en 2^{ème} ligne, dans un contexte où ANAGRELIDE AOP n'est pas bioéquivalente à XAGRID,
- la Commission considère qu'ANAGRÉLIDE AOP n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, que ce soit en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La thrombocytémie essentielle est une affection grave. Elle se caractérise par un risque d'accidents thrombotiques principalement artériels pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard de la faible pertinence des données disponibles en 1^{ère} ligne de traitement (démonstration de non-infériorité versus hydroxyurée chez des patients pris en charge selon des critères et des modalités de traitement qui ne sont plus ceux admis de façon consensuelle, et avec une borne de non-infériorité discutable) et des données insuffisantes en 2^{ème} ligne de traitement.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment à base d'anagrélide.
- ▶ ANAGRELIDE AOP n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque, que ce soit en traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité de la pathologie,
- Sa faible prévalence,
- Du besoin médical couvert,
- L'absence de réponse au besoin partiellement couvert (limites méthodologiques importantes de l'étude ayant évalué, en 1^{ère} ligne de traitement, la non-infériorité de THROMBOREDUCTIN (princeps non disponible en France d'ANAGRELIDE AOP) à HYDREA (hydroxyurée) et faiblesse des données disponibles en 2^{ème} ligne),
- L'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),

ANAGRELIDE AOP 0,5 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANAGRELIDE AOP 0,5 mg est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 décembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>ANAGRELIDE AOP 0,5 mg, gélule B/100 (CIP : 34009 301482 2 8)</u>
Demandeur	Laboratoire AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 25/05/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services en hématologie, en médecine interne ou en oncologie médicale.
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XX Autres agents antinéoplasiques L01XX35 Anagrélide 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.

Annexe 1 : comparatifs des RCP entre ANAGRELIDE AOP 0,5 mg et XAGRID

	ANAGRELIDE AOP 0,5 mg	XAGRID 0,5 mg
Indication	<p>ANAGRELIDE AOP est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes et les symptômes cliniques associés chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle à haut risque.</p> <p>Un patient présentant une thrombocytémie essentielle à haut risque est défini par un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 60 ans - Numération plaquettaire \geq 1 000 x 10⁹/l - Augmentation de la numération plaquettaire \geq 300 x 10⁹/l en l'espace de 3 mois - Antécédents thrombo-hémorragiques ou symptômes ischémiques sévères. - Facteurs de risque vasculaire 	<p>« Xagrid est indiqué pour la 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.</p> <p><u>Patient à risque :</u> Un patient à risque de thrombocytémie essentielle est défini par un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 60 ans d'âge ou - Numération plaquettaire > 1 000 x 10⁹/l ou - Antécédents thrombo-hémorragique »
Posologie	<p>L'augmentation de la dose journalière ne doit pas excéder 0,5 mg par semaine et la dose unique maximale ne doit pas dépasser 2,5 mg. La dose maximale de 5 mg par jour ne doit en aucun cas être dépassée.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> Le traitement par anagrelide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est contre-indiqué.</p>	<p>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.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrelide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant d'entamer le traitement.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Maladie cardiovasculaire de grade 3 avec évaluation bénéfique/risque négative ou de grade 4 (selon les critères établis par le South West Oncology Group). - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). - Insuffisance hépatique modérée à sévère. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. - Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/mn).

Annexe 2 : définition des événements thrombo-hémorragiques liés à la TE dans l'étude AOP03-007

12.2 ET RELATED EVENTS

I. Arterial ET related events

I.1 Arterial thrombosis (major events)

- I.1.1 Cerebro-vascular event or stroke
- I.1.2 Myocardial infarction
- I.1.3 Peripheral arterial disease
- I.1.4 Other arterial thrombosis
- I.1.5 Other major events: specify

I.2 Arterial ET related events (minor events)

- I.2.1 TIA (hemiparesis, dysarthria, aphasia, balance disorders)
- I.2.2 Angina pectoris
- I.2.3 Unstable angina
- I.2.4 Generalised convulsions
- I.2.5 Erythromelalgia
- I.2.6 Ocular symptoms (diplopia, scotoma, scotodinia, monocular or binocular blindness, transitory amaurosis)
- I.2.7 Other peripheral arterial microcirculatory disturbances
- I.2.8 Other minor events: specify

II. Venous ET related events

II.1 Venous thrombosis (major events)

- II.1.1 Iliofemoral venous thrombosis
- II.1.2 Pulmonary infarction (pulmonary embolism)
- II.1.3 Splanchnic vein thrombosis (mesenteric infarct)
- II.1.4 Portal thrombosis
- II.1.5 Budd Chiari Syndrome
- II.1.6 Other major events, specify:

II.2 Venous ET related events, specify:

- II.2.1 Superficial thrombophlebitis
- II.2.2 Other minor events

III. Major and minor bleeding

- III.1 Bleeding (major)
- III.2 Bleeding (minor)