

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mars 2017

*anagrélide***XAGRID 0,5 mg, gélule**

B/100 (CIP : 34009 365 179 0 5)

Laboratoire SHIRE

Code ATC	L01XX35 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	<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-hémorragiques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale : 16/11/2004 (procédure centralisée)</p> <p>Rectificatifs des (cf. 4.2 et annexe) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 26/11/2010 : modifie la rubrique suivante du RCP : « 4.8. Effets indésirables »- 06/05/2011 : modifie la rubrique suivante du RCP : « 4.5. Interactions médicamenteuses »- 18/07/2014 : modifie les rubriques suivantes : « 4.4. Mises en garde », « 4.8. Effets indésirables » et « 4.5. Interactions médicamenteuses »- 07/11/2014 : variation pédiatrique incluant les données recueillies dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique- 23/04/2015 : modifie les rubriques « 4.6. Fertilité, Grossesse et allaitement » et « 5.3. Données de sécurité précliniques » <p>AMM sous circonstances exceptionnelles L'AMM est associée à la mise en place d'une étude de sécurité (PASS) évaluant la tolérance et les grossesses des patients traités par anagrélide (étude EXELS). Le laboratoire fournit une mise à jour annuelle des données publiées d'efficacité et de tolérance de l'anagrélide chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament orphelin Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint</p>
Classification ATC	<p>2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XX Autres agents antinéoplasiques L01XX35 anagrélide</p>

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 24 janvier 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 juin 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de XAGRID était important dans la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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.

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 $> 1\ 000 \times 10^9/l$ ou
- Antécédents thrombo-hémorragiques. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2} issues de deux études observationnelles prospectives : l'étude FOX française et l'étude EXELS européenne, étude d'engagement de l'AMM.

► L'étude FOX¹ a inclus 177 patients et a été réalisée de septembre 2010 à avril 2012. L'objectif de cette étude était d'évaluer les modalités de transition d'un patient vers l'anagrélide et d'observer le maintien sous ce même traitement (en termes d'efficacité et de tolérance) pendant une durée de suivi de 6 mois. L'âge moyen des patients était de 70 ans et 62 % étaient des femmes. Les critères d'inclusion principaux des patients était un diagnostic de thrombocytémie essentielle à haut risque non contrôlée par un premier (ou précédent) traitement cytoréducteur et devant débuter ou débutant un traitement par anagrélide depuis moins d'un mois en seconde ou troisième ligne de traitement.

Parmi les 177 patients inclus, 170 avaient reçu au moins un traitement cytoréducteur et ont débuté un traitement par anagrélide. La majorité des patients (84 %) étaient traités par anagrélide en seconde ligne et 66 % des patients ont arrêté leur traitement cytoréducteur précédent à l'initiation du traitement par anagrélide. A six mois de traitement, 85 % des patients étaient toujours traités par anagrélide. Au total, 71 % des patients ont été répondeurs au traitement dont 42 % en réponse complète³. La réduction absolue médiane du nombre de plaquettes a été de $-94,5.10^9/L$ $[-1344,0 ; 837,0]$ entre l'inclusion et la fin de suivi.

¹ Rey J, Viallard JF, Keddad K, et al. Characterization of different regimens for initiating anagrelide in patients with essential thrombocythemia who are intolerant or refractory to their current cytoreductive therapy: results from the multicenter FOX study of 177 patients in France. Eur J Haematol. 2014 Feb;92(2):127-36.

² Besses C1, Kiladjian JJ, Griesshammer M et al. Cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in Europe. Analysis of 3643 patients in the EXELS study. Leuk Res. 2013 Feb;37(2):162-8.

³ Une réponse complète était définie comme une numération plaquettaire $\leq 400.10^9/L$ en fin de suivi et un patient continuant le traitement à 6 mois ; une réponse partielle était définie comme une numération plaquettaire entre 400 et $600.10^9/L$ ou une diminution de $200.10^9/L$ entre l'inclusion et la fin de suivi avec un patient continuant le traitement à 6 mois.

► L'étude EXELS² a inclus 3721 patients et a été réalisée dans treize pays européens (Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Espagne, Suède et Royaume-Uni). L'objectif était d'évaluer la tolérance et les grossesses chez des patients à haut risque de thrombocytémie essentielle traités par anagrélide en comparaison à d'autres traitements cytoréducteurs conventionnels (hydroxyurée, interféron alpha, interféron pégylé, busulphan, pipobroman et phosphate de sodium P³²). L'étude a été réalisée de mai 2005 à avril 2014. L'âge moyen des patients était de 64 ans et 61 % étaient des femmes. Parmi les 3721 patients inclus, 3611 étaient traités par cytoréducteur à l'inclusion dont 22 % (n=804) par anagrélide en monothérapie, 4 % (n=141) par anagrélide en association (4 %) et 74 % (n=2666) par d'autres cytoréducteurs. Les résultats de cette étude sont précisés en section 4.2.Tolérance/Effets Indésirables.

► Le laboratoire a également fourni les données d'une étude de non-infériorité (anagrélide versus hydroxyurée) réalisée chez des patients atteints de thrombocytémie essentielle et naïfs de traitements (indication hors AMM). Les résultats de cette étude n'ont pas été pris en compte.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Données issues des PSUR

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 14 septembre 2009 au 13 septembre 2014).

4.2.2 Données issues de l'étude clinique EXELS

► Au cours de l'étude EXELS, le nombre total de patients exposés à XAGRID a été de 4 320 patients-années.

Les événements prédéfinis les plus fréquents (>3 % des patients quel que soit le groupe) ont été les autres symptômes cardiovasculaires, les transformations (de tout type), les transformations de type myélobiose, les cancers non hématologiques et les décès ayant une autre cause que des événements prédéfinis (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Résumé des incidences des événements prédéfinis (Population totale de tolérance)

Evènements prédéfinis	XAGRID monothérapie N=1127		XAGRID en association N=451		Autres traitements cytoréducteurs N=2909		Sans cytoréducteur N=645	
	n (%)	Evènements	n (%)	Evènements	n (%)	Evènements	n (%)	Evènements
Tout événement	262 (23,2)	469	75 (16,6)	137	739 (25,4)	1332	122 (18,9)	212
EPD individuels								
Infarctus du myocarde	10 (0.9)	10	5 (1.1)	6	46 (1.6)	50	8 (1.2)	9
Angor	10 (0.9)	11	2 (0.4)	2	24 (0.8)	25	4 (0.6)	4
Insuffisance cardiaque congestive	21 (1.9)	24	3 (0.7)	3	41 (1.4)	48	7 (1.1)	9
Cardiomyopathie	5 (0.4)	5	0	0	9 (0.3)	9	1 (0.2)	1
Autres symptômes cardiovasculaires	63 (5.6)	79	24 (5.3)	26	100 (3.4)	134	11 (1.7)	12
AVC	19 (1,7)	22	6 (1,3)	6	58 (2,0)	62	5 (0,8)	5
AIT	11 (1,0)	14	4 (0,9)	5	36 (1,2)	38	0	0

Evènements prédéfinis	XAGRID monothérapie N=1127	XAGRID en association N=451	Autres traitements cytoréducteurs N=2909	Sans cytoréducteur N=645				
Troubles cutanéomuqueux sévères	7 (0.6)	8	6 (1.3)	7	68 (2.3)	74	4 (0.6)	6
Hypertension pulmonaire	5 (0.4)	5	0	0	7 (0.2)	7	0	0
Fibrose pulmonaire/ Pneumonie interstitielle	2 (0.2)	2	0	0	9 (0.3)	10	0	0
Evènements thromboemboliques veineux	12 (1,1)	13	1 (0,2)	1	61 (2,1)	67	7 (1,1%)	7
Pancréatite	0	0	0	0	4 (0.1)	4	0	0
Claudication intermittente/ ischémie digitale	7 (0.6)	8	2 (0.4)	2	20 (0.7)	25	1 (0.2)	1
Transformation Myelofibrose	58 (5,1)	58	18 (4,0)	18	98 (3,4)	101	37 (5,7)	40
S. Myelodysplasique	45 (4,0)	45	11 (2,4)	11	35 (1,2)	35	14 (2,2)	14
Leucémie aiguë	1 (0,1)	1	2 (0,4)	2	14 (0,5)	14	4 (0,6)	4
Autres leucémies	6 (0,5)	6	4 (0,9)	4	36 (1,2)	36	16 (2,5)	17
Autres	5 (0,4)	5	1 (0,2)	1	13 (0,4)	13	3 (0,5)	3
Evènements hémorragiques majeurs	1 (0,1)	1	0	0	3 (0,1)	3	2 (0,3)	2
Rhabdomyolyse/ myalgie	30 (2,7)	35	6 (1,3)	7	53 (1,8)	59	7 (1,1%)	7
Cancer non hématologique,	3 (0.3)	3	0	0	3 (0.1)	4	0	0
Décès (si autre cause que EPD*),	17 (1,5)	18	4 (0,9)	5	143 (4,9)	161	12 (1,9)	13
Grossesse	22 (2,0)	22	7 (1,6)	7	128 (4,4)	128	30 (4,7)	30
EPD composites	9 (0,8)	9	2 (0,4%)	3	19 (0,7)	25	7 (1,1)	9
Evènements thrombohémorragiques	92 (8.2)	113	24 (5.3)	29	270 (9.3)	326	30 (4.7)	33
Evènements thrombotiques majeurs	66 (5.9)	78	20 (4.4)	22	228 (7.8)	267	24 (3.7)	26
Evenements artériels	55 (4.9)	65	19 (4.2)	21	171 (5.9)	200	17 (2.6)	19

Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre de patients dans la population de tolérance de chaque groupe de traitement.
*Le terme décès (si autre cause que EPD) inclus seulement les décès non listés comme étant la conséquence d'un autre EPD.
EPD : évènements prédéfinis ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; S. : syndrome

Sur l'ensemble de la cohorte, 54 grossesses (n=40 patientes) ont été rapportées (dont 14 chez des patientes recevant XAGRID). 46 grossesses (n=36) sont survenues après inclusion. Parmi ces 46 grossesses, 34 ont abouti à une naissance, 7 (n=5) ont été des avortements spontanés/fausses couches, 3 (n=3) se sont terminées par une IVG et 2 n'ont pas eu d'issues renseignées.

4.2.3 Données issues des modifications de RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 26 novembre 2010, 6 mai 2011, 18 juillet 2014, 7 novembre 2014 et 23 avril 2015, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de la surveillance du ionogramme sanguin, ajout d'effets indésirables cardiovasculaires graves (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie), ajout de la surveillance de l'intervalle QTc (échocardiographie/ECG), ajout de précautions d'emploi chez les patients insuffisants hépatiques ou avec des inhibiteurs du

- CYP1A2, ajout de précautions d'emploi pour la population pédiatrique, ajout d'une interaction avec l'acide acétylsalicylique, ajout de contre-indications aux excipients;
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout des hémorragies avec l'acide acétylsalicylique
 - « 4.6. Grossesse et allaitement » : ajout de précisions concernant l'allaitement et la fertilité.
 - « 4.8. Effets indésirables » : ajout de torsade de pointes, pneumopathie interstitielle et néphrite tubulo-interstitielle, ajout de précisions concernant la population pédiatrique.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), XAGRID a fait l'objet de 5 021 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la thrombocytémie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴⁵⁶⁷⁸.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 juin 2011, la place de XAGRID dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines version 2.2017. Myeloproliferative neoplasms. October 19, 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (consulté en janvier 2017).

⁵ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=3318 (consulté en janvier 2017)

⁶ 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

⁷ 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

⁸ 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

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 juin 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La thrombocytémie essentielle est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques principalement artériels ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de XAGRID est important ;
- ▶ S'il existe en pratique des alternatives médicamenteuses, elles n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché ;
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 2^{ème} intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XAGRID reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE XAGRID SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP en date du 26/05/2010	RCP en date du 23/04/2015
<p>4.2 Posologie et mode d'administration [...] <i>Insuffisance rénale</i> 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. <i>Insuffisance hépatique</i> Il n'existe, à ce jour, aucune donnée pharmacocinétique spécifique pour cette population de patients. [...] <i>Population pédiatrique</i> L'utilisation chez les enfants est rare ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients (voir rubriques 5.1 et 5.2).</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration [...] <i>Insuffisance rénale</i> Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant de débiter le traitement (voir rubrique 4.3). <i>Insuffisance hépatique</i> Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. [...] <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de l'anagrélide chez les enfants n'ont pas été établies. L'expérience chez les enfants et adolescents est très limitée ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients. En l'absence de recommandations pédiatriques spécifiques, les critères OMS pour le diagnostic de la TE chez l'adulte sont considérés comme pertinents pour la population pédiatrique. Les recommandations pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle doivent être suivies attentivement et le diagnostic réévalué à intervalles réguliers en cas d'incertitude, en tentant d'établir un diagnostic différentiel entre thrombocytose héréditaire ou secondaire, ce qui peut impliquer une analyse génétique et une biopsie de moelle osseuse. En général, un traitement cytoréducteur est envisagé chez les patients pédiatriques à risque élevé. Le traitement par l'anagrélide ne doit être instauré que lorsque le patient présente des signes de progression de la maladie ou une thrombose. Si le traitement est instauré, les bénéfices et les risques du traitement par l'anagrélide doivent être surveillés régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement. Les taux de plaquettes cibles doivent être déterminés au cas par cas par le médecin traitant. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients pédiatriques qui ne présentent pas de réponse satisfaisante au traitement après environ 3 mois. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.</p>

	<p>Mode d'administration Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Ne pas écraser les gélules ou dissoudre le contenu dans du liquide.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <i>Surveillance</i> Le traitement par anagrélide nécessite une surveillance clinique étroite du patient, laquelle comprendra la numération formule sanguine (hémoglobine, globules blancs et plaquettes), ainsi que des examens d'évaluation de la fonction hépatique (ALAT et ASAT), de la fonction rénale (urée et créatinine sérique). [...] <i>Cardiovasculaire</i> Des cas de cardiomégalie et d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'anagrélide doit être employé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge, et uniquement si le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques encourus. L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et, en raison de ses effets inotropes positifs, un examen cardiovasculaire préalable au traitement (comprenant notamment échocardiographie et électrocardiogramme) est recommandé. Il conviendra de surveiller, pendant le traitement des patients, l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <i>Surveillance</i> Le traitement par anagrélide nécessite une surveillance clinique étroite du patient, laquelle comprendra la numération formule sanguine (hémoglobine, globules blancs et plaquettes), des examens d'évaluation de la fonction hépatique (ALAT et ASAT), de la fonction rénale (urée et créatinine sérique) et du ionogramme sanguin (potassium, magnésium et calcium). [...] <i>Cardiovasculaire</i> Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie, cardiomégalie et insuffisance cardiaque congestive, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation d'anagrélide chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, tels que le syndrome du QT long congénital, des antécédents connus de syndrome du QT long acquis, la prise concomitante d'un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QTc et une hypokaliémie. La prudence s'impose également chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques maximales (Cmax) plus élevées d'anagrélide ou de son métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, par exemple en cas d'insuffisance hépatique ou d'administration avec des inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubrique 4.5). Il convient de surveiller étroitement l'effet d'anagrélide sur l'intervalle QTc. Avant l'instauration du traitement par l'anagrélide, il est recommandé de réaliser chez tous les patients un examen cardiovasculaire préalable, comprenant notamment une échocardiographie et un ECG. Chez tous les patients, il conviendra de surveiller régulièrement pendant le traitement (par exemple, par ECG ou échocardiographie) l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'anagrélide et surveillées régulièrement pendant le traitement. L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et, en raison de ses effets inotropes et chronotropes positifs, 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'initiation du traitement étaient normaux.</p>

<p><i>Population pédiatrique</i> Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de l'anagrélide dans la population pédiatrique [...]</p> <p><i>Interactions cliniquement pertinentes</i> [...]</p> <p><i>Excipients</i> [...] Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p>	<p>L'anagrélide ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques encourus.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Des données très limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'anagrélide dans la population pédiatrique [...] Comme chez les patients adultes, une numération formule sanguine et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale doivent être réalisées avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. La maladie peut progresser en myélofibrose ou leucémie aiguë myéloïde. Bien que la fréquence de cette progression ne soit pas connue, l'évolution de la maladie est plus longue chez les enfants et ceux-ci peuvent donc avoir un risque accru de transformation maligne par rapport aux adultes. Chez les enfants, une surveillance doit être effectuée régulièrement pour détecter une progression de la maladie, conformément aux pratiques cliniques habituelles telles qu'examen clinique, évaluation des marqueurs pertinents de la maladie et biopsie de moelle osseuse. Toutes les anomalies doivent être évaluées sans attendre et des mesures appropriées doivent être prises, qui peuvent également inclure une réduction de la dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Interactions cliniquement pertinentes</u> [...] L'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique a été associée à des événements hémorragiques importants (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Excipients</u> [...] Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] <i>Interactions médicamenteuses : effets d'autres substances sur l'anagrélide</i> L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Il a été vérifié que le CYP1A2 est inhibé par plusieurs médicaments, dont fluvoxamine, éméprazole, et ces médicaments pourraient en théorie avoir un effet négatif sur la clairance de l'anagrélide. <i>Interactions médicamenteuses : effets de l'anagrélide sur d'autres substances</i> [...] Aux doses recommandées dans le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide peut théoriquement renforcer les effets d'autres médicaments inhibant ou modifiant la fonction plaquettaire (ex. : acide</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] <u>Effets d'autres substances actives sur l'anagrélide</u> L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Il a été vérifié que le CYP1A2 est inhibé par plusieurs médicaments, dont fluvoxamine et énoxacine, et ces médicaments pourraient en théorie avoir un effet négatif sur la clairance de l'anagrélide.</p> <p><u>Effets de l'anagrélide sur d'autres substances actives</u> [...] Aux doses recommandées dans le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide peut renforcer les effets d'autres médicaments inhibant ou modifiant la fonction plaquettaire (ex. : acide acétylsalicylique). [...]</p>

<p>acétylsalicylique).</p> <p>[...] Par conséquent, compte tenu de l'absence de données chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle, les risques potentiels de l'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique doivent être évalués avant d'entamer le traitement, en particulier chez les patients ayant un profil de risque hémorragique élevé.</p>	<p>Chez certains patients atteints de thrombocytémie essentielle et recevant un traitement concomitant par l'acide salicylique et l'anagrélide, des hémorragies importantes se sont produites. Par conséquent, les risques potentiels de l'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique doivent être évalués avant d'entamer le traitement, en particulier chez les patients ayant un profil de risque hémorragique élevé.</p> <p>[...]</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.</p>									
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>[...]</p> <p>Allaitement</p> <p>Il a été établi si le chlorhydrate d'anagrélide était excrété dans le lait. Compte tenu de l'excrétion de nombreux médicaments dans le lait maternel et du potentiel d'apparition de réactions indésirables chez le nourrisson, la mère doit arrêter d'allaiter pendant le traitement par Xagrid.</p>	<p>4.6 Fertilité, Grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p>Allaitement</p> <p>On ne sait pas si l'anagrélide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'anagrélide/des métabolites dans le lait.</p> <p>Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'anagrélide.</p> <p>Fertilité</p> <p>Il n'existe pas de données concernant les effets de l'anagrélide sur la fertilité humaine. Chez le rat mâle, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité ou les performances de reproduction avec l'anagrélide. Chez la rate, l'anagrélide a induit des anomalies de l'implantation aux doses supérieures aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).</p>									
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>La convention suivante a été adoptée pour la fréquence des réactions médicamenteuses indésirables :</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>Affections de l'oreille et de labyrinthe :</p> <p>Fréquent Accouphènes</p> <p>[...]</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p>Fréquence Alvéolite allergiques</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>Liste tabulée des effets indésirables</p> <p>Les données concernant les effets indésirables issues des études cliniques, des études de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché et des notifications spontanées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante :</p> <p>[...]</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><i>Dans le tableau</i></p> <table border="1" data-bbox="1093 1233 1686 1420"> <tr> <td>Affections de l'oreille et de labyrinthe :</td> <td>de et de</td> <td>Rare accouphènes</td> </tr> <tr> <td>Affections cardiaques</td> <td></td> <td>Fréquence indéterminée : torsade de pointes</td> </tr> <tr> <td>Affections</td> <td></td> <td>Fréquence indéterminée :</td> </tr> </table>	Affections de l'oreille et de labyrinthe :	de et de	Rare accouphènes	Affections cardiaques		Fréquence indéterminée : torsade de pointes	Affections		Fréquence indéterminée :
Affections de l'oreille et de labyrinthe :	de et de	Rare accouphènes								
Affections cardiaques		Fréquence indéterminée : torsade de pointes								
Affections		Fréquence indéterminée :								

<p>indéterminée [...]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1086 153 1350 277">respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td data-bbox="1357 153 1677 277">pneumopathie interstitielle incluant pneumopathie et alvéolite allergique</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1086 282 1350 373">Affections du rein et des voies urinaires</td> <td data-bbox="1357 282 1677 373">Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle</td> </tr> </table>	respiratoires, thoraciques et médiastinales	pneumopathie interstitielle incluant pneumopathie et alvéolite allergique	Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle
respiratoires, thoraciques et médiastinales	pneumopathie interstitielle incluant pneumopathie et alvéolite allergique				
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle				
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p><i>Population pédiatrique</i> Une étude clinique ouverte d'une période de traitement de 3 mois n'a mise en évidence aucun problème de sécurité concernant l'utilisation d'anagrélide chez 17 patients enfants/ adolescents atteints de TE (âgés de 7 à 14 ans) par rapport à 18 patients adultes. A un stade antérieur du développement clinique, un nombre limité (12) d'enfants (âgés de 5 à 17 ans) atteints de thrombocytémie essentielle ont été traités par l'anagrélide.</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...]</p> <p>Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc L'effet de deux paliers de dose d'anagrélide (doses uniques de respectivement 0,5 mg et 2,5 mg) sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif, menée chez des hommes et femmes volontaires sains. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été observée au cours des 12 premières heures, l'augmentation maximale survenant à peu près au moment des pics de concentration. La variation maximale de la fréquence cardiaque moyenne a été observée 2 heures postdose et était de +7,8 battements par minute (bpm) avec la dose de 0,5 mg et de +29,1 bpm avec la dose de 2,5 mg. Un allongement transitoire de l'intervalle QTc moyen a été observé avec les deux doses pendant les périodes d'augmentation de la fréquence cardiaque ; la variation maximale de l'intervalle QTcF (correction de Fridericia) moyen a été de +5,0 ms à 2 heures post-dose pour la dose de 0,5 mg et de +10,0 ms à 1 heure post-dose pour la dose de 2,5 mg.</p> <p>Population pédiatrique Dans une étude clinique en ouvert menée chez 8 enfants et 10 adolescents (incluant des patients naïfs de traitement par l'anagrélide ou qui avaient reçu l'anagrélide pendant une durée allant jusqu'à 5 ans avant l'étude), la numération plaquettaire médiane a diminué à un niveau de maîtrise du taux de plaquettes après 12 semaines de traitement. La dose quotidienne moyenne avait tendance à être plus élevée chez les adolescents.</p>				

<p>[...]</p>	<p>Dans une étude de registre pédiatrique, le traitement par l'anagrélide a induit une diminution du taux de plaquettes médian par rapport à la valeur au moment du diagnostic, qui a été maintenue pendant une durée allant jusqu'à 18 mois chez 14 patients pédiatriques (4 enfants, 10 adolescents) présentant une thrombocytémie essentielle. Dans des études en ouvert antérieures, des diminutions du taux de plaquettes médian ont été observées chez 7 enfants et 9 adolescents traités pendant une durée allant de 3 mois à 6,5 ans.</p> <p>La dose quotidienne totale moyenne d'anagrélide était très variable dans toutes les études menées chez des patients pédiatriques atteints de TE, mais globalement, les données semblent indiquer que chez les adolescents, la posologie initiale et d'entretien pourrait être la même que chez les adultes, et qu'une dose initiale plus faible de 0,5 mg/jour serait plus appropriée chez les enfants âgés de plus de 6 ans (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.2). Chez tous les patients pédiatriques, la dose quotidienne doit être adaptée avec précaution au cas par cas pour chaque patient.</p> <p>[...]</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2; [...] Deux métabolites urinaires majoritaires, 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline et le 3-hydroxy-anagrélide ont été identifié. [...]</p> <p>[...]</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Les données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 7 à 14 ans) atteints de thrombocytémie essentielle recevant l'anagrélide à jeun indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose, la Cmax et l'ASC de l'anagrélide étaient moins élevées chez les enfants /adolescents que chez les adultes. Une tendance à une exposition inférieure au métabolite actif a également été constatée. Ces observations pourraient traduire une clairance métabolique plus efficace chez les sujets jeunes.</p> <p><i>Personnes âgées</i></p> <p>[...]</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2 Deux métabolites urinaires majoritaires, 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline et le 3-hydroxy-anagrélide ont été identifié. pour former le 3-hydroxy-anagrélide, qui est à son tour métabolisé par le CYP1A2 en métabolite inactif, la 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline</p> <p>[...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Les données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 7 à 14 ans) atteints de thrombocytémie essentielle recevant l'anagrélide à jeun indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose, la Cmax et l'ASC de l'anagrélide avaient tendance à être plus élevées chez les enfants et adolescents que chez les adultes. L'exposition au métabolite actif normalisée en fonction de la dose tendait également à être plus élevée.</p> <p><u>Personnes âgées</u></p> <p>[...]</p>
<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p> <p><u>Toxicité à dose répétée</u></p> <p>Les études de toxicité à dose répétée réalisées chez le chien avec l'anagrélide, à des doses de 1 mg/kg/jour ou plus, ont entraîné l'apparition d'une hémorragie sous-endocardique et une nécrose myocardique focale.</p>	<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p> <p><u>Toxicité à dose répétée</u></p> <p>Après administrations orales répétées d'anagrélide chez le chien, une hémorragie sous-endocardique et une nécrose myocardique focale ont été observées aux doses ≥ 1 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles, les mâles étant plus sensibles. La dose sans effet observé (NOEL) chez le chien mâle (0,3 mg/kg/jour) correspond à 0,1, 0,1 et 1,6 fois l'ASC chez l'homme de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 respectivement à la dose de 2 mg/jour.</p>

Toxicologie de la reproduction

[...]

Potentiel mutagène et carcinogène

[...]

~~Il n'existe actuellement aucune preuve clinique que ces résultats soient pertinents chez l'homme.~~

Toxicologie de la reproduction

Fertilité

Chez le rat mâle, l'anagrélide administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (> 1 000 fois la dose de 2 mg/jour sur la base de la surface corporelle) n'a pas eu d'effet sur la fertilité et les performances de reproduction. Chez la rate, des augmentations des pertes pré- et postimplantatoires et une diminution du nombre moyen d'embryons vivants ont été observées à la dose de 30 mg/kg/jour. La NOEL (10 mg/kg/jour) pour cet effet était respectivement 143, 12 et 11 fois supérieure à l'ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH2426 et RL603 chez l'homme après administration d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide.

Études du développement embryonnaire et foetal

[...]

Dans une étude du développement pré- et postnatal chez la rate, l'anagrélide administré par voie orale à des doses ≥ 10 mg/kg a induit une augmentation non délétère de la durée de la gestation. À la NOEL (3 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient 14, 2 et 2 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration orale d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide.

L'anagrélide aux doses ≥ 60 mg/kg a prolongé la mise bas chez les mères et augmenté la mortalité des foetus. À la NOEL (30 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient respectivement 425, 31 et 13 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration d'une dose orale de 2 mg/jour d'anagrélide.

Potentiel mutagène et carcinogène

[...]