

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

peginterféron alfa-2a

**PEGASYS 90 µg, 135 µg et  
180 µg**

solution injectable en seringue préremplie

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2025

- Polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique****→ Dans le périmètre du remboursement :**

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est un traitement de première intention, chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

L'usage médical du peginterféron alfa-2a est bien établi depuis plusieurs années avec une efficacité rapportée en termes de contrôle des paramètres hématologiques et probablement sur le risque thrombotique. Par ailleurs, le risque de toxicité, notamment psychiatrique, impose une surveillance attentive.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) par rapport aux autres alternatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance.

**→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**


PEGASYS (peginterféron alfa-2a) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans les autre situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge</b> de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données limitées issues de la littérature ayant suggéré une efficacité de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) en termes de taux de réponses,</li> <li>– de l'absence de données robustes d'efficacité et de tolérance versus les autres alternatives,</li> <li>– de l'usage médical bien établi du peginterféron alfa-2a dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle,</li> <li>– de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,</li> <li>– du profil de tolérance marqué notamment par des événements indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection, des neuropathies sensitives périphériques, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), des événements indésirables psychiatriques (dépression), des événements indésirables oculaires, une toxicité cutanée, une hypertension et une asthénie,</li> </ul> <p><b>La Commission considère que PEGASYS (peginterféron alfa-2a) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).</b></p> <p><b>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.</b></p>
<b>Population cible</b>	<p>La population cible est estimée à minimum 1400 patients dans la thrombocytémie essentielle et à minimum 1650 patients dans la polyglobulie de Vaquez.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>Sans objet.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p>Sans objet.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	14
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>14</b>
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Qualité de vie	21
3.4 Profil de tolérance	21
3.5 Modification du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
<b>4. Discussion</b>	<b>24</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>25</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	27
5.6 Autres recommandations de la Commission	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indications concernées par l'évaluation</b>	<p><b>Indications de l'AMM :</b> « PEGASYS est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la polyglobulie de Vaquez.</p> <p>PEGASYS est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la thrombocytémie essentielle. »</p> <p><b>Périmètres des indications sollicités par le laboratoire :</b></p> <p>« En monothérapie pour le traitement de la polyglobulie de Vaquez chez les patients intolérants, en échec ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).</p> <p>En monothérapie pour le traitement de la thrombocytémie essentielle chez les patients intolérants, en échec ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse). »</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p>
<b>Autres informations</b>	<p>Un cadre de prescription compassionnelle (CPC) a été établi depuis le 2 décembre 2022 par l'ANSM afin d'encadrer un usage hors AMM bien établi dans les syndromes myéloprolifératifs. Dans ce cadre, PEGASYS est disponible dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyglobulie de Vaquez de haut risque chez les patients adultes présentant une intolérance ou une contre-indication à l'hydroxyurée ou chez lesquels le traitement par hydroxyurée doit être différé ;</li> <li>– Thrombocytémie essentielle de haut risque chez les patients adultes présentant une intolérance ou une contre-indication à l'hydroxyurée ou chez lesquels le traitement par hydroxyurée doit être différé ;</li> <li>– Myélofibrose primitive de faible risque chez les patients adultes</li> </ul>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>Peginterféron alfa-2a (L03AB11)</p> <p><b>PEGASYS 90 µg, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seringue(s) préremplie(s) en verre avec 1 aiguille(s) de 0,5 ml (CIP : 34009 269 805 1 1)</li> </ul> <p><b>PEGASYS 135 µg, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 359 958 1 0)</li> <li>– 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 359 959 8 8)</li> </ul> <p><b>PEGASYS 180 µg, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 359 960 6 0)</li> <li>– 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 359 961 2 1)</li> </ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	CHEPLAPHARM FRANCE

<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 20 juin 2002 dans le traitement de l'hépatite chronique C histologiquement prouvée chez des adultes avec des transaminases élevées.</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 23 juillet 2003 et 29 octobre 2004 : extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales,</li> <li>– 26 janvier 2005 : extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C et co-infectés par le VIH</li> <li>– 23 février 2005 : extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique B avec une maladie hépatique compensée,</li> <li>– 28 novembre 2008 : extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique en échec à un précédent traitement par interféron alfa</li> <li>– 13 mars 2013 : extension d'indication pour le traitement des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement ;</li> <li>– 14 novembre 2017 : extension d'indication pour le traitement de l'hépatite chronique B chez les enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus ;</li> <li>– 5 août 2024 : extension d'indication pour le traitement en monothérapie de la polyglobulie de Vaquez et de la thrombocytémie essentielle chez les patients adultes.</li> </ul>
<b>Conditions et statuts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament soumis à une prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes en hépato-gastroentérologie, médecine interne, infectiologie ou hématologie, ou aux médecins compétents en maladies du sang. Renouvellement non restreint.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« La dose doit être ajustée au cas par cas, avec une dose initiale recommandée de 45 microgrammes une fois par semaine par voie sous-cutanée. La dose doit être augmentée progressivement par paliers de 45 microgrammes par mois jusqu'à la stabilisation des paramètres hématologiques. La dose peut être adaptée et/ou l'intervalle entre les administrations peut être prolongé, selon les besoins du patient.</p> <p>Pour la polyglobulie de Vaquez, la stabilisation des paramètres hématologiques se définit comme un hématoците (HCT) &lt; 45 % sans phlébotomie, une numération plaquettaire <math>\leq 400 \times 10^9 /L</math> et une numération leucocytaire &lt; <math>10 \times 10^9 /L</math>.</p> <p>Pour la thrombocytémie essentielle, la stabilisation des paramètres hématologiques se définit comme une numération plaquettaire <math>\leq 400 \times 10^9 /L</math> et une numération leucocytaire &lt; <math>10 \times 10^9 /L</math>.</p> <p>La dose maximale recommandée par administration est de 180 microgrammes injectés une fois par semaine par voie sous-cutanée. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un interféron pegylé.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	<p><b>Pour l'Europe</b> : PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est pris en charge en Allemagne, en Espagne et aux Pays-Bas dans les indications de l'AMM. La procédure de remboursement est en cours en Italie.</p> <p><b>Pour les Etats-Unis</b> : aucune AMM n'a été octroyée aux Etats-Unis dans les indications concernées par la présente demande.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est également indiqué dans l'hépatite chronique B et C (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### 2.1.1 Thrombocytémie essentielle

##### Description de la maladie

La thrombocytémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif qui se caractérise par une production excessive et persistante de plaquettes (thrombocytose).

Des mutations génétiques somatiques dans les cellules hématopoïétiques ont été identifiées dans les gènes codant l'enzyme Janus kinase 2 (JAK2), la calréticuline (CALR) et le récepteur de la thrombopoïétine (MPL), bien que certains patients soient 'triple négatifs'<sup>1</sup>.

##### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La TE peut rester longtemps asymptomatique, avec un diagnostic le plus souvent fortuit à l'occasion d'un hémogramme, qui permet de mesurer le taux de plaquettes dont le seuil pathologique est considéré au-dessus de 450 G/L. Le plus souvent, cette thrombocytose est isolée (sans anomalies des globules rouges, mais parfois une augmentation modérée des globules blancs est possible)<sup>2</sup>.

La TE est un diagnostic d'exclusion qui doit être envisagé après avoir exclu les causes réactives fréquentes de thrombocytose et les autres néoplasies myéloprolifératives.

Si la TE est suspectée, des examens hématologiques et génétiques doivent être effectués (numération globulaire complète, frottis sanguin, recherche des mutations dans les gènes JAK2 puis CALR et MPL).

Les symptômes cliniques peuvent inclure une splénomégalie, une leucocytose, des accidents thrombotiques et des complications hémorragiques<sup>3</sup>. Les causes majeures de morbidité et mortalité sont les complications cardiovasculaires<sup>3</sup>. Les complications thrombotiques sont les plus fréquentes (10-20 % des patients atteints d'une TE)<sup>3</sup>, 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,

<sup>1</sup> Bose P, Verstovsek S., «Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia» Ther Adv Hematol, vol. 10, 2019.

<sup>2</sup> Société Française d'Hématologie. Thrombocytémie essentielle. Mai 2025

<sup>3</sup> EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR of PEGASYS. 27 June 2024.

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<sup>4</sup>.

Selon les recommandations de l'OMS de 2016<sup>5</sup>, le diagnostic s'appuie sur les critères suivants :

Critère	Détail
<b>Critères majeurs</b>	
1. taux de plaquettes	≥ 450 x 10 <sup>9</sup> /L
2. biopsie médullaire	Biopsie médullaire montrant une prolifération de mégacaryocytes de morphologie large et mature. Pas de déplacement significatif vers la gauche de la granulopoïèse ou de l'érythropoïèse des neutrophiles et très rarement augmentation mineure (grade 1) des fibres de réticuline ;
3. diagnostic d'exclusion	Ne répondant pas aux critères de l'OMS pour BCR-ABL1 + LMC, PV, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasme myéloïde.
4. Mutation JAK2, CALR ou MPL	Présence de la mutation JAK2, CALR ou MPL
<b>Critère mineur</b>	
Marqueur clonal	Présence d'un marqueur clonal (caryotype anormal) ou absence d'une thrombocytose réactive

**Le diagnostic nécessite soit les 4 critères majeurs, soit les 3 premiers critères majeurs associés à un critère mineur.**

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'incidence de la transformation leucémique varie entre 2,1 à 5,3 % sur une période de 15 ans pour les patients adultes atteints d'une TE<sup>3</sup>.

## Épidémiologie

L'incidence de la TE est estimée entre 1 et 2,5 nouveaux cas pour 100 000 personnes chaque année en France<sup>2</sup>. La prévalence en Europe a été estimée à 3,4 pour 10 000 personnes, en 2022<sup>3</sup>.

La TE survient le plus souvent après 60 ans, touchant autant les hommes que les femmes mais on observe toutefois un premier pic de fréquence autour de 30 ans, en particulier chez les femmes<sup>2</sup>.

### 2.1.2 Polyglobulie de Vaquez

#### Description de la maladie<sup>6</sup>

Maladie rare, la maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle (polycythemia vera, PV) est un syndrome myéloprolifératif dont le risque majeur à court terme est la survenue de thrombose

<sup>4</sup> HAS. Commission de la Transparence. Avis du 11 décembre 2019 relatif à ANAGRELIDE AOP. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17348\\_ANAGRELIDE\\_AOP\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT17348.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17348_ANAGRELIDE_AOP_PIC_INS_AvisDef_CT17348.pdf) [consulté le 17/06/2025]

<sup>5</sup> Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orzi A, Tefferi A., «The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion.» Blood Cancer J., vol. 8, 2018 Feb 9.

<sup>6</sup> Orphanet. Polyglobulie de Vaquez. Disponible sur [Orphanet: Polyglobulie de Vaquez](https://orphanet.org/fr/diagnoses/Polyglobulie-de-Vaquez) [consulté le 23/06/2025]

(principalement artérielle) et à plus long terme la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose secondaire.

Le développement de la maladie de Vaquez est lié à une activation constitutive de la voie Stat5 en aval du récepteur à l'érythropoïétine via la survenue de mutation du gène codant pour la Janus Kinase JAK2, et conduisant à une hypersensibilité du précurseur hématopoïétique aux facteurs de croissance. Une mutation du gène JAK2 (JAK2 V617F) est retrouvée dans les cellules sanguines de plus de 95% des patients atteints de PV.

Elle survient à une médiane d'âge de 60 ans.

## Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Sa découverte est souvent fortuite et peut se faire :

- par un hémogramme au cours d'un bilan (élévation de l'hématocrite suggérant une polyglobulie, souvent associée à une polynucléose neutrophile, et/ou à une hyperplaquettose),
- par l'apparition de symptômes comme une érythrose cutanéomuqueuse, un prurit aquagénique ou des douleurs d'érythromélgies, ou de signes cliniques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, thrombose veineuse ou artérielle),
- par la découverte d'une splénomégalie généralement modérée.

Dans 30 % des cas, la pathologie est découverte au décours d'une complication thrombotique vasculaire artérielle ou veineuse.

Selon les recommandations de l'OMS de 2016<sup>7</sup>, le diagnostic s'appuie sur les critères suivants :

Critère	Détail
<b>Critères majeurs</b>	
<b>1. Hémoglobine / Hématocrite / VGT</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hb &gt; 16,5 g/dL (homme) ou &gt; 16 g/dL (femme)</li><li>- Ht &gt; 49 % (homme) ou &gt; 48 % (femme)</li></ul> Ou volume globulaire total (VGT) > 25 % au-dessus de la valeur théorique
<b>2. Biopsie médullaire</b>	Hypercellularité médullaire avec panmyélose (prolifération des 3 lignées myéloïdes) incluant des mégacaryocytes polymorphes et matures
<b>3. Mutation JAK2</b>	Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation JAK2 exon 12
<b>Critère mineur</b>	
<b>Taux d'érythropoïétine (EPO)</b>	Taux d'érythropoïétine sérique normale ou subnormale

**Le diagnostic nécessite soit les 3 critères majeurs, soit les 2 premiers critères majeurs associés au critère mineur.**

Le deuxième critère majeur (biopsie médullaire) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue (hémoglobine > 18,5 g/dL ou hématocrite > 55,5 % chez l'homme ; hémoglobine > 16,5 g/dL ou hématocrite > 49,5 % chez la femme), et si le critère majeur 3 (mutation) et le critère mineur sont tous deux présents.

Ces recommandations ont été mises à jour en 2022<sup>8</sup>, et reprennent celles de 2016 en intégrant notamment une analyse plus approfondie de la moelle osseuse afin de distinguer d'autres syndromes

<sup>7</sup> Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A, Tefferi A., «The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion.», Blood Cancer JJ.,vol. 8, 2018 Feb 9.

<sup>8</sup> Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1

myéloprolifératifs, une prise en compte plus marquée du volume globulaire total en cas de seuils limites d'Hb et d'Ht, et en mentionnant explicitement d'autres mutations que JAK2.

Les complications de la PV sont principalement les thromboses artérielles liées à l'hyperviscosité, et plus rarement veineuses. Les thromboses dans le territoire splanchnique sont caractéristiques et ont des complications propres<sup>9</sup>.

Au terme de plusieurs années d'évolution, des complications hématologiques telles qu'une splénomégalie myéloïde (« myélofibrose secondaire ») surviennent dans environ 10-15 % des cas, 10 à 15 ans après le diagnostic<sup>6</sup>, correspondant à une splénomégalie de taille pathologique et l'envahissement de la moelle osseuse par un tissu fibreux, l'empêchant alors de produire les cellules sanguines, ou une leucémie aigüe myéloïde, généralement fatale en quelques mois et qui peut faire suite à une splénomégalie myéloïde ou à une myélodysplasie. L'incidence de la transformation leucémique varie entre 5,5 % et 18,7 % sur une période de 15 ans<sup>3</sup>.

## Épidémiologie

Le taux d'incidence annuel estimé se situe entre 1/38 314 et 1/10 000 000 personnes<sup>6</sup>. La PV a une incidence annuelle estimée à 1,9/100 000 personnes et une prévalence estimée à 30/100 000<sup>10</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### 2.2.1 Thrombocytémie essentielle

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la thrombocytémie essentielle. **L'objectif de la prise en charge de la thrombocytémie essentielle vise à prévenir la survenue d'une thrombose ou d'une hémorragie, et à réduire le risque d'évolution hématologique.**

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) conduisent à une stratification des cas de thrombocytémie selon le risque vasculaire.

Selon l'ELN (2018)<sup>11</sup>, on peut distinguer deux catégories de risques :

- Patients à bas risque thromboembolique : patients âgés de moins de 60 ans et sans antécédent de thrombose,
- Patients à haut risque thromboembolique : patients âgés de 60 et plus et/ou avec des antécédents de thrombose.

Selon les dernières recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2024)<sup>12</sup>, le diagnostic et la prise en charge de la TE reposent sur un nouveau score pronostique IPSET-thrombose révisé, incluant la mutation JAK2<sup>13</sup>.

<sup>9</sup> Tefferi A, Barbui T., « Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. » Am J Hematol., vol. 98, n° %19, pp. 1465-1487, 2023 Sep.

<sup>10</sup> Les cahiers d'orphanet, « Prévalence des maladies rares : données bibliographiques » Novembre 2023

<sup>11</sup> Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R et al., « Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet, » Leukemia, vol. 32, n° %15, pp. 1057-1069, 2018 May.

<sup>12</sup> NCCN Guidelines, « Myeloproliferative Neoplasms. Version 1.2024. »

<sup>13</sup> Haider M, Gangat N, Lasho T, et al., « Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. » Am J Hematol. , vol. 91, n° %14, pp. 390-394, 2016.

Le score pronostique de thrombose IPSET-thrombose a identifié quatre catégories de risque sur la base de trois facteurs prédictifs (antécédents de thrombose, âge > 60 ans et mutation JAK2) :

- très faible (aucun facteur de risque)
- faible (présence de la mutation JAK2),
- intermédiaire (âge > 60 ans) et
- élevé (présence d'antécédents de thrombose ou présence à la fois d'un âge avancé et de la mutation JAK2).

### Patients à risque faible ou intermédiaire

Chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire, les recommandations NCCN (2024)<sup>12</sup> et de l'European LeukemiaNet (ELN 2018)<sup>11</sup> préconisent la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. L'aspirine peut être envisagée chez les patients à risque très faible en cas de symptômes microvasculaires ou chez les patients à risque faible (présence d'une mutation JAK2) ou intermédiaire (âge > 60 ans).

Selon les recommandations NCCN (2024)<sup>12</sup>, un traitement par cytoréducteur peut être envisagé chez les patients à faible risque ou à risque intermédiaire symptomatiques : survenue d'une nouvelle thrombose, splénomégalie, symptômes liés à la maladie (prurit, suées nocturnes, fatigue), troubles microvasculaires chez les patients non répondeurs à l'aspirine. L'hydroxyurée est préférée au peginterféron alfa-2a et à l'anagrélide. Le peginterféron est considéré notamment pour **les patients plus jeunes et les patientes enceintes** nécessitant un traitement cytoréducteur.

Selon les recommandations ELN (2018)<sup>11</sup>, un traitement cytoréducteur par hydroxyurée est initié chez les patients atteignant l'âge de 60 ans ou chez les patients ayant des événements thrombotiques ou hémorragiques majeurs, une augmentation du taux de plaquettes au-dessus de 1500 G/L, une progression (splénomégalie) ou des symptômes systémiques de la TE. L'anagrélide et l'interféron-alpha sont recommandés en deuxième ligne après échec ou intolérance à l'hydroxyurée.

### Patients à haut risque

Le traitement de référence est l'aspirine en association à un médicament cytoréducteur.

L'aspirine est le traitement de référence des manifestations ischémiques de la microcirculation. S'agissant du traitement cytoréducteur, l'hydroxyurée est le traitement de référence en 1<sup>ère</sup> ligne.

Selon l'ELN (2018)<sup>11</sup>, l'interféron alpha recombiné peut être également utilisé en première ligne comme traitement cytoréducteur et aucun consensus n'est établi pour l'utilisation de l'anagrélide.

Le peginterféron alfa-2a est considéré selon NCCN (2024)<sup>12</sup> comme une option de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle de risque élevé, notamment pour **les patients plus jeunes, les patientes enceintes** nécessitant un traitement cytoréducteur ou les patients en échec après l'hydroxyurée.

Il est à noter que la Commission de la Transparence a octroyé à la spécialité ANAGRELIDE AOP (anagrélide) un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la thrombocytémie essentielle à haut risque, que ce soit en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne (avis du 11 décembre 2019)<sup>14</sup>. La spécialité XAGRID (anagrélide) a une AMM et un avis favorable de la CT uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne en cas d'échec ou d'intolérance au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

<sup>14</sup> HAS. Avis de la HAS du 11 décembre 2019 relatif à ANAGRELIDE AOP. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17348\\_ANAGRELIDE\\_AOP\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT17348.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17348_ANAGRELIDE_AOP_PIC_INS_AvisDef_CT17348.pdf) [consulté le 19/06/2025]

**En deuxième ligne** après l'hydroxyurée, l'ELN (2018)<sup>11</sup> et le NCCN (2024)<sup>12</sup> recommandent l'anagrélide ou le peg-interféron alfa-2a<sup>12</sup> ou l'interféron alpha recombiné<sup>11</sup> si non utilisés précédemment.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) sont les médicaments utilisés chez l'adulte pour le traitement de la thrombocytémie essentielle en première et deuxième ligne.

#### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Antinéoplasiques</b>				
HYDREA 500 mg (hydroxyurée) Bristol-Myers Squibb	« 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	NA
XAGRID 0,5 mg (anagrélide) TAKEDA FRANCE et ses génériques	« Xagrid est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE), présentant <b>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.</b>  Patient à risque  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 <sup>9</sup> /l – Antécédents thrombo-hémorragiques. »	Inscription (06/07/2005) RI (08/06/2011 et 22/03/2017)	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 ».

L'utilisation hors AMM de l'anagrélide (XAGRID) en 1<sup>ère</sup> ligne est mentionnée dans les recommandations NCCN (2024)<sup>11</sup> comme une alternative thérapeutique à l'hydroxyurée. Alors que la majorité des experts ont indiqué l'anagrélide comme un choix approprié pour le traitement de première intention, aucun consensus n'avait été établi (ELN 2018)<sup>12</sup>. Cette spécialité est donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent en 1<sup>ère</sup> ligne.

L'ANAGRELIDE AOP (anagrélide) n'est pas considéré comme un CCP, car bien que disposant d'une AMM dans la thrombocytémie essentielle à haut risque, il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 11/12/2019).

#### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.2.2 Polyglobulie de Vaquez

**Le but des traitements est de minimiser les symptômes et le risque de complication vasculaire par le contrôle de l'hématocrite.**

Les modalités de prise en charge de la PV reposent notamment sur les recommandations européennes de L'ELN (2018)<sup>11</sup> mises à jour en 2021<sup>15</sup> qui s'intéressent spécifiquement aux patients à faible risque, et des recommandations américaines du NCCN (2024)<sup>12</sup>.

Les options thérapeutiques dépendent notamment de l'âge du patient (+/- 60 ans) et des antécédents thrombotiques (oui/non) afin de définir deux niveaux de risque : élevé et faible.

Selon l'ELN (2018)<sup>11</sup>, on peut distinguer deux catégories de risques pouvant orienter la prise en charge thérapeutique chez les patients atteints d'une PV :

- Patients à bas risque thromboembolique : patients âgés de moins de 60 ans et sans antécédent de thrombose,
- Patients à haut risque thromboembolique : patients âgés de 60 et plus et/ou avec des antécédents de thrombose.

**Chez les patients à haut risque** : la cytoréduction est systématiquement mise en place. D'après les recommandations du NCCN (2024)<sup>12</sup>, BESREMI (ropeginterferon alfa-2b) et l'hydroxyurée sont préférentiellement proposés, puis PEGASYS (peginterféron alfa-2a).

D'après l'ELN (2018)<sup>11</sup>, l'hydroxyurée ou l'interféron alpha peuvent être proposés en première ligne.

Dans la pratique clinique en France, l'hydroxyurée reste l'option thérapeutique privilégiée chez les patients âgés de 60 ans et plus. L'interféron sera proposé en deuxième ligne en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

**Chez les patients à faible risque** : le traitement proposé est l'aspirine avec la mise en place de saignées itératives dont l'objectif est de maintenir un hématocrite < 45%, et un taux de leucocytes < 10 G/L. Elles ont une action immédiate sur le risque thrombotique en réduisant la viscosité sanguine mais induisent une carence martiale inhibant l'érythropoïèse qui doit être respectée et le maintien des saignées au long cours est contraignant.

Pour ce sous-groupe de patients, le groupe d'experts de l'ELN (2021)<sup>15</sup> préconise la cytoréduction si au moins un des critères suivants est rempli à savoir en cas d'intolérance aux saignées, d'une splénomégalie symptomatique, d'une hyperleucocytose persistante ou progressive, d'une thrombocytémie importante (> 1500 G/L), un hématocrite trop important malgré les saignées, une haut risque cardiovasculaire persistant, et/ou des symptômes persistants. Chez ces patients, l'interféron alfa (BESREMI ou PEGASYS) est préféré à l'hydroxyurée. D'après les recommandations du NCCN (2024)<sup>12</sup>, BESREMI (ropeginterferon alfa-2b) est préféré au PEGASYS (peginterferon alfa-2a) ou à l'hydroxyurée. L'objectif thérapeutique est le même que pour les patients à haut risque, à savoir un maintien d'un hématocrite < 45%, et un taux de leucocytes < 10 G /L.

A noter que d'après l'ELN (2018)<sup>11</sup> et NCCN (2024)<sup>12</sup>, **l'interféron alpha sera préféré chez les jeunes patients ou lorsqu'un projet de grossesse est envisagé.**

<sup>15</sup> Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, Harrison C, Koschmieder S, Gisslinger H, Álvarez-Larrán A, De Stefano V, Guglielmelli P, Palandri F, Passamonti F, Barosi G, Silver RT, Hehlmann R, Kiladjian JJ, Barbui T. « Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. » Lancet Haematol, vol. 9. Apr 2022.

Une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée nécessite l'arrêt de ce traitement. Dans ce cas, les traitements proposés en deuxième ligne sont :

- l'interféron alpha (BESREMI ou PEGASYS)<sup>11,12</sup>,
- la spécialité JAKAVI (ruxolitinib), indiquée et recommandée<sup>11,12</sup> dans le traitement de la PV en cas de résistances ou d'intolérance à l'hydroxyurée ;
- la spécialité VERCYTE (pipobroman) est indiquée dans la même indication que JAKAVI (ruxolitinib) mais n'apparaît pas dans les dernières recommandations américaines ni européenne<sup>11,12,15</sup>. S'agissant d'un agent alkylant, il possède un potentiel leucémogène rendant difficile son utilisation notamment chez les sujets jeunes. Dans l'avis de la HAS du 3 décembre 2014<sup>16</sup>, la CT a considéré le pipobroman comme une option de traitement de seconde intention chez les patients âgés.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) sont les médicaments utilisés chez l'adulte pour le traitement de la polyglobulie de Vaquez.

### → Traitements médicamenteux

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Agents cytoréducteurs</b>				
HYDREA 500 mg (hydroxyurée) Bristol-Myers Squibb	HYDREA est indiqué dans le traitement des patients atteints de polyglobulie primitive (polyglobulie de Vaquez)	RI 06/07/2016)	Important	NA
<b>Anti-JAK</b>				
JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé (ruxolitinib) Novartis Pharma	JAKAVI est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la polyglobulie de Vaquez <b>qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée</b>	25/11/2015 (extension d'indication)	Important	<b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique en <b>deuxième ligne</b> de traitement de la polyglobulie de Vaquez.
<b>Agent alkylant</b>				
VERCYTE 25 mg, comprimé (pipobroman) Laboratoires Delbert	Traitement de la polyglobulie primitive (polyglobulie de Vaquez) chez les patients <b>intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide</b>	03/12/2014 (RI)	Important	

Il est à noter que BERSEMI (ropeginterféron alfa-2b), ayant une AMM depuis 2019 dans le traitement de la maladie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique, est en cours d'évaluation par la Commission.

<sup>16</sup> HAS. Commission de la Transparence. Avis du 3 décembre 2014 relatif à VERCYTE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/vercyte\\_pic\\_ri\\_ct13812\\_avis2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/vercyte_pic_ri_ct13812_avis2.pdf) [consulté le 24/06/2025]

## → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

### 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, ayant un profil de tolérance acceptable, et permettant de prévenir le risque thromboembolique en limitant la transformation leucémique.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de cette demande d'extension d'indication repose sur un dossier bibliographique fourni par le laboratoire, qui comprend 5 publications (une étude de phase III comparative, 2 études de phase II non comparatives, une analyse ad-hoc et une étude rétrospective) publiées entre 2008 et 2022, ayant inclus des patients atteints de thrombocytémie essentielle ou de polyglobulie de Vaquez, naïfs de traitement (première ligne) ou intolérants ou résistants à l'hydroxyurée (deuxième ligne). Il s'agit des études suivantes :

- **une étude de phase III (MPD-RC 112, NCT01259856)<sup>17</sup>**, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, ayant comparé le peginterféron alfa-2a versus l'hydroxyurée chez des patients adultes atteints de **thrombocytémie essentielle (n= 87)** ou de **polyglobulie de Vaquez (n=81) non précédemment traités (ou traités depuis moins de 3 mois par hydroxyurée)**,
- **une étude de phase II (MPD-111, NCT01259817)<sup>18</sup>**, non comparative, multicentrique, réalisée chez 115 patients dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du traitement par peginterféron alfa-2a des patients adultes atteints de **thrombocytémie essentielle (n=65)** ou de **polyglobulie de Vaquez (n=50) à risque élevé intolérants ou résistants à l'hydroxyurée**,
- **Une étude de phase II (PV-Nord, NCT00241241)<sup>19</sup>**, non comparative, multicentrique, réalisée chez 37 patients dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par peginterféron alfa-2a chez des patients atteints de **polyglobulie de Vaquez naïfs de traitement ou préalablement traités depuis moins de 2 ans par cytoréducteur**,

Ces études seront décrites ci-dessous à titre informatif.

Le laboratoire a également fourni les données de deux études qui ne seront pas détaillées dans cet avis, pour les raisons suivantes :

<sup>17</sup> Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A et al., «A randomized phase 3 trial of interferon- $\alpha$  vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia» Blood, vol. 139, n°119, pp. 2931-2941, 2022 May 12.

<sup>18</sup> Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR et al., «Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea., » Blood, vol. 134, n°118, pp. 1498-1509, 2019 Oct 31.

<sup>19</sup> Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, «Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera.,» Blood, vol. 112, n° %18, pp. 3065-72, 2008 Oct 15.

- les résultats d'une étude rétrospective<sup>20</sup> ne seront pas détaillés, compte-tenu des limites identifiées, notamment : l'hétérogénéité des traitements utilisés (interféron alfa-2a recombinant, interféron alfa-2b recombinant, peginterféron alfa-2a recombinant, ou hydroxyurée ou phlébotomie ou autres traitements cytoréducteurs incluant ruxolitinib, anagrelide, busulfan ou des associations), le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude et l'absence de randomisation ayant conduit à une hétérogénéité entre les groupes de traitement.
- Les résultats d'une analyse post-hoc<sup>21</sup> d'une étude de phase II<sup>22</sup> ne seront pas détaillés compte-tenu des limites suivantes : analyse post-hoc descriptive, caractère monocentrique de l'étude, posologie de peginterféron hors AMM (450 µg/ semaine à l'initiation puis diminuée si toxicité, ce qui a conduit à une hétérogénéité des doses administrées), et l'absence de randomisation.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude MPD-RC 112<sup>17</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, ayant comparé le peginterféron alfa-2a versus l'hydroxyurée chez des patients adultes atteints de **thrombocytémie essentielle (n= 87)** ou de **polyglobulie de Vaquez (n=81) à haut risque, non précédemment traités (ou traités depuis moins de 3 mois par hydroxyurée)**.

Dates de recrutement (premier patient inclus - dernier patient inclus) : septembre 2011 – juin 2016. L'analyse principale a eu lieu le 30 juin 2017.

#### Principaux critères d'inclusion

- Diagnostic de thrombocytémie essentielle (TE)<sup>23</sup> ou de polyglobulie de Vaquez (PV)<sup>24</sup>, établi moins de 5 ans avant l'inclusion, et conformément aux critères de l'OMS (2008)<sup>25</sup>,

<sup>20</sup> Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, Hoberman G, Jaber D, Savage N, Sosner C, Ritchie EK, Scandura JM, Silver RT., «Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival» Leukemia, vol. 35, n° 19, pp. 2592-2601, 2021 Sep.

<sup>21</sup> Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, Estrov Z, Kantarjian H, Verstovsek S., «Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial.» Lancet Haematol, vol. 4, n° 14, pp. e165-e175, 2017 Apr.

<sup>22</sup> Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshoury T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, Richie MA, Borthakur G, Konopleva M, Cortes J, Verstovsek S. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5418-24.

<sup>23</sup> Thrombocytémie essentielle (les 6 critères requis) : taux de plaquettes  $\geq 450 \times 10^9/L$  ; prolifération de mégacaryocytes de morphologie large et mature ; patient ne répondant pas aux critères de l'OMS pour la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie de Vaquez, le syndrome myélodysplasique, la myélofibrose primitive ou d'autres néoplasmes myéloïdes ; marqueur cytogénétique clonal ou absence de preuve de thrombocytose réactive ; absence de tableau leucoérythroblastique ; le patient pouvait participer à l'étude sans la présence de JAK2V617F.

<sup>24</sup> Polyglobulie de Vaquez (2 critères majeurs requis) \* :

1. Hémoglobulinémie  $>18,5$  g/dl chez les hommes ou  $16,5$  g/dl chez les femmes ou Hématocrite  $> 99$ ème percentile ou Masse élevée de globules rouges ( $> 25$  % au-dessus de la valeur moyenne prédite) ou Hémoglobulinémie  $> 17$  g/dl chez les hommes ou  $15$  g/dl chez les femmes si elle était associée à une augmentation significative par rapport à la valeur initiale sans cause apparente (par exemple, anémie traitée).

2. Présence de la mutation JAK2V617F

\* Si la documentation source du critère de diagnostic n° 1 ne pouvait être obtenue, alors le diagnostic pouvait être posé avec (1) l'ajout d'un taux d'érythropoïétine inférieur à la normale ET (2) une biopsie de la moelle osseuse montrant une hypercellularité pour l'âge avec trilineée (panmyélose) avec une prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire importante.

<sup>25</sup> Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2009;4(1):33-40. [PubMed: 20425436]

- PV ou TE à haut risque, définie par l'un des critères suivants
  - Âge > 60 ans ;
  - Antécédent de thrombose ;
  - Plaquettes > 1 000 x 10<sup>9</sup>/L dans la PV et > 1 500 x 10<sup>9</sup>/L dans la TE ;
  - Symptômes vasomoteurs (érythromélgie ou migraine) ;
  - Splénomégalie importante ou symptomatique ;
  - Diabète ou hypertension nécessitant un traitement pharmacologique ;
  - Antécédent d'hémorragie dans la TE.
- Patients n'ayant jamais été traités par des médicaments cytoréducteurs sauf l'hydroxyurée pendant 3 mois maximum (phlébotomie, aspirine autorisée, anagrélide autorisée)

### Principaux critères de non-inclusion :

- PV sans la mutation JAK2V617F mais caractérisée par la mutation exon 12 ;

### Traitements reçus

Un total de 168 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe peginterféron alfa-2a (n= 82) : peginterféron alfa-2a, à la dose initiale de 45 µg / semaine, augmentée de 45 µg chaque semaine jusqu'à une dose maximale de 180 µg par semaine, auto-administré par voie sous-cutanée,
- Groupe hydroxyurée (n =86) : hydroxyurée, à la dose de 500 mg deux fois par jour, par voie orale.

La durée de traitement était dépendante de la date d'entrée dans l'étude : au minimum de 12 mois pour le dernier patient inclus et pouvait aller jusqu'à 64 mois.

La randomisation a été stratifiée selon le type de la maladie (TE ou PV).

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la comparaison des taux de réponse complète hématologique selon les critères de l'ELN, à 12 mois de traitement, définie par une numération des plaquettes < 400 x 10<sup>9</sup>/L, hémoglobine <45 % sans phlébotomie chez les patients ayant une PV, leucocytes < 10 x 10<sup>9</sup>/L, résolution de la splénomégalie et résolution complète des symptômes liés à la maladie (microvasculaires, céphalée, et prurit).

Les réponses ont été évaluées par un comité central, en aveugle du traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

### Principaux amendements au protocole

**Amendement 6** : réduction de la taille d'échantillon de 612 (306 par maladie) à 300 (150 par maladie).

**Amendement 9** : réduction de la taille d'échantillon de 300 à 170.

Il est à noter que l'étude s'est poursuivie jusqu'à ce que le recrutement atteigne 168 patients, date à laquelle une décision a été prise par le fabricant d'interrompre l'accès au traitement de peginterféron alfa-2a.

## Population de l'étude

Au total, 168 patients ont été inclus dans la population ITT (87 patients ayant une PV et 81 patients ayant une TE) : 82 dans le groupe peginterféron alfa-2a (PEG) (43 ayant une PV et 39 ayant une TE) et 86 dans le groupe hydroxyurée (HU) (44 ayant une PV et 42 ayant une TE).

A 12 mois, 11 patients dans le groupe PEG et 22 dans le groupe HU ont arrêté le traitement. Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été : la survenue d'un événement indésirable (n=5 dans le groupe PEG et n=7 dans le groupe HU) et refus du patient de prendre le traitement (n=3 et n=5 patients, respectivement).

A 24 mois, 37 patients du groupe PEG et 31 patients du groupe HU ont terminé le traitement. La raison principale d'arrêt de traitement dans les deux groupes a été l'arrêt de l'étude par le promoteur (n = 26 et n = 27 respectivement).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian a été de 61 ans (min-max : 18 – 87) et 58 % des patients étaient de sexe masculin.

La mutation JAK2V617F était très fréquente (91 %) suivie par CALR (8 %) et MPL (3 %).

Concernant les facteurs de risque, 27 % des patients avaient un antécédent de thrombose et 58 % de patients étaient âgés de plus de 60 ans.

## Résultats sur le critère de jugement principal- taux de réponse complète (RC) à 12 mois

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le peginterféron alfa-2a et l'hydroxyurée. Le taux de RC à 12 mois de traitement a été de 35 % dans le groupe PEG et de 37 % dans le groupe HU, soit une différence entre les deux groupes de – 2 %, IC<sub>95%</sub> = [-16 ; 13], p=0,8, NS. Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal.

### 3.2.2 Etude MPD-RC 111<sup>18</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Etude de phase II, non comparative, multicentrique, réalisée chez 115 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement par peginterféron alfa-2a des patients adultes atteints de thrombocytémie essentielle (TE) ou de polyglobulie de Vaquez (PV) à risque élevé intolérants ou résistants à l'hydroxyurée.

Dates de recrutement (premier patient inclus - dernier patient inclus) : février 2012 - décembre 2015.

En raison du manque de disponibilité des traitements à l'étude, l'étude a été arrêtée prématurément en décembre 2016 (inclusion de 115 patients au lieu de 168 patients).

## Principaux critères d'inclusion

- Diagnostic de TE<sup>26</sup> ou de PV<sup>27</sup>, conformément aux critères de l'OMS (2008)<sup>28</sup>,
- PV ou TE à haut risque, définie par l'un des critères suivants :
  - Âge > 60 ans ;
  - Antécédent de thrombose ;
  - Antécédent d'hémorragie (pour la TE seulement) ;
  - Plaquettes > 1 000 x 10<sup>9</sup>/L dans la PV et > 1 500 x 10<sup>9</sup>/L dans la TE ;
  - Symptômes vasomoteurs (érythromélgie ou migraine sévère) ;
  - Splénomégalie importante ou symptomatique (pour la TE seulement) ;
  - Diabète ou hypertension non contrôlée ;
- Patient intolérant ou résistant à l'hydroxyurée<sup>29</sup>.

## Principaux critères de non-inclusion

- patients ayant reçu d'autres traitements antérieurs de la TE ou la PV, autre que l'hydroxyurée (interféron, inhibiteurs JAK2...),
- si un patient avait précédemment reçu de l'hydroxyurée, le traitement devait être progressivement arrêté au cours des 2 premiers mois de traitement par peginterféron alfa-2a. La diminution était réalisée selon l'appréciation du médecin traitant, mais devait être terminée au début du troisième mois.

## Traitements reçus

Les patients recevaient du peginterféron alfa-2a administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 45 µg / semaine, augmentée de 45 µg chaque mois jusqu'à une dose maximale de 180 µg.

Les sujets ayant une réponse complète ou partielle au mois 12 pouvaient continuer le traitement à la même dose jusqu'à la rechute, toxicité inacceptable, décision du patient ou du médecin, ou l'achèvement de la période d'étude à 4 ans.

<sup>26</sup> Thrombocytémie essentielle (les 6 critères requis) : taux de plaquettes  $\geq 450 \times 10^9/L$  ; prolifération de mégacaryocytes de morphologie large et mature ; patient ne répondant pas aux critères de l'OMS pour la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie de Vaquez, le syndrome myélodysplasique, la myélofibrose primitive ou d'autres néoplasmes myéloïdes ; marqueur cytogénétique clonal ou absence de preuve de thrombocytose réactive ; absence de tableau leucoérythroblastique ; le patient pouvait participer à l'étude sans la présence de JAK2V617F.

<sup>27</sup> Polyglobulie de Vaquez (2 critères majeurs requis) \* :

1. Hémoglobinémie > 18,5 g/dl chez les hommes ou 16,5 g/dl chez les femmes ou Hématocrite > 99ème percentile ou Masse élevée de globules rouges (> 25 % au-dessus de la valeur moyenne prédite) ou Hémoglobinémie > 17 g/dl chez les hommes ou 15 g/dl chez les femmes si elle était associée à une augmentation significative par rapport à la valeur initiale sans cause apparente (par exemple, anémie traitée).

2. Présence de la mutation JAK2V617F

\* Si la documentation source du critère de diagnostic n° 1 ne pouvait être obtenue, alors le diagnostic pouvait être posé avec (1) l'ajout d'un taux d'érythropoïétine inférieur à la normale ET (2) une biopsie de la moelle osseuse montrant une hypercellularité pour l'âge avec trilineée (panmyélose) avec une prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire importante.

<sup>28</sup> Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2009;4(1):33-40. [PubMed: 20425436]

<sup>29</sup> Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al.. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group [published correction appears in *Leukemia.* 2007;21(5):1136]. *Leukemia.* 2007;21(2):277-280. [PubMed: 17251900]

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète (RC) et partielle (RP), à 12 mois, définis selon les critères ELN (2009)<sup>30</sup> (cf. Tableau 3).

Les réponses ont été évaluées en aveugle par un comité central.

Tableau 3 : Définition des réponses selon l'ELN (2009)

Type de réponse	Thrombocytémie essentielle	Polyglobulie de Vaquez
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"><li>– plaquettes &lt; 400 x 10<sup>9</sup>/L, ET</li><li>– absence de symptômes liés à la maladie (prurit, céphalées, troubles microvasculaires), ET</li><li>– taille de la rate normale à l'imagerie, ET</li><li>– leucocytes &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Hématocrite &lt; 45 %, sans phlébotomie, ET</li><li>– plaquettes &lt; 400 x 10<sup>9</sup>/L, ET</li><li>– absence de symptômes liés à la maladie (prurit, céphalées, troubles microvasculaires), ET</li><li>– taille de la rate normale à l'imagerie, ET</li><li>– leucocytes &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L</li></ul>
Réponse partielle (RP)	Chez les patients qui ne remplissent pas les critères de la RC : plaquettes ≤ 600 × 10 <sup>9</sup> /L, ou diminution du taux de plaquette > 50 % par rapport à la valeur à l'inclusion	Chez les patients qui ne remplissent pas les critères de la RC : hématocrite < 45 % sans phlébotomie, ou réponse à au moins 3 des autres critères
Absence de réponse	Patients ne remplissant pas les critères de RP	Patients ne remplissant pas les critères de RP

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

## Population de l'étude

Au total, 115 patients ont été inclus (65 ayant une TE et 50 ayant une PV). L'âge médian des patients a été de 64,0 ans.

Le pourcentage des patients résistants à l'hydroxyurée (HU) a été de 32,5 % et le pourcentage des patients intolérants au HU a été de 67,5 %.

Il est à noter que malgré la résistance ou l'intolérance à l'HU, 63,5 % des patients étaient toujours traités par HU à l'inclusion.

Au total, 72 % des patients ont complété 12 mois de traitement par peginterféron alfa-2a.

Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été : arrêt prématuré de l'étude (30,4 %), la finalisation de 48 mois de traitement prévue dans le protocole (26,1 %) et la survenue d'événement indésirable (13,9 %).

## Résultats sur le critère de jugement principal – taux de réponse à 12 mois

Après 12 mois de traitement, les pourcentages de réponse globale ont été :

- Thrombocytémie essentielle : 43,1% de réponses complètes et 26,2% de réponses partielles, soit un ORR de 69,2 % (IC<sub>95%</sub> = [56,6 %- 80,0 %]) ;
- Polyglobulie de Vaquez : 22,0% de réponses complètes et 38,0% de réponses partielles, soit un ORR de 60 % (IC<sub>95%</sub> = [45,2 %- 73,6 %]).

<sup>30</sup> Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. Blood. 2009 May 14;113(20):4829-33.

### 3.2.3 Etude PV-Nord<sup>19</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude non comparative, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par peginterféron alfa-2a chez des patients atteints de polyglobulie de Vaquez naïfs de traitement ou préalablement traités depuis moins de 2 ans par cytoréducteur,

Dates de recrutement (premier patient inclus – dernier patients inclus) : septembre 2004 – octobre 2005. L'analyse a été réalisé en janvier 2008. L'étude a été conduite dans 5 centres en France.

#### Les principaux critères d'inclusion :

- diagnostic de polyglobulie de Vaquez, conformément aux critères du groupe d'étude sur la polyglobulie de Vaquez (PVSG) ;
- patients naïfs de traitement ou préalablement traités uniquement par des phlébotomies ou un traitement cytoréducteur (hydroxyurée ou pipobroman) durant moins de deux ans.

#### Traitements reçus

Les patients recevaient du peginterféron alfa-2a (PEG) administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 90 µg / semaine (hors AMM), augmentée jusqu'à une dose de 135 µg ou 180 µg en l'absence de réponse hématologique.

En l'absence de contre-indication, tous les patients ont été traités quotidiennement par 100 mg d'aspirine.

Il est à noter que l'hydroxyurée a été arrêtée 2 semaines avant l'instauration de PEG.

#### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse à 12 mois.

La réponse complète (RC) était définie par les critères suivants : hématokrite < 45 % chez les hommes et < 42 % chez les femmes sans phlébotomie, l'absence de splénomégalie, une numération des leucocytes (<10 x 10<sup>9</sup>/L) et une numération plaquettaire (< 400 x 10<sup>9</sup>/L).

La réponse partielle (RP) était définie par les critères suivants : hématokrite < 45 % chez les hommes et < 42 % chez les femmes mais associée à une splénomégalie persistante ou une numération plaquettaire élevée (> 400 x 10<sup>9</sup>/L) ou une réduction des besoins en phlébotomie d'au moins 50 %.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

#### Population de l'étude

Au total 40 patients ont été inclus dont 37 patients<sup>31</sup> ont été évalués pour l'analyse d'efficacité.

L'âge médian a été de 49 ans (min-max : 42, 53) et la plupart des patients étaient de sexe féminin (57 %).

<sup>31</sup> 3 patients exclus des analyses pour les raisons suivantes : critères diagnostiques de polyglobulie de Vaquez non remplis, retrait du consentement avant l'administration du traitement et réaction allergique sévère suivant la première administration de peginterféron alfa-2a.

## Résultats sur le critère de jugement principal – taux de réponse à 12 mois

A 12 mois, le taux de réponses complètes a été de 94,6 % (n = 35/37) et le taux de réponses partielles a été de 5,4 % (n = 2/37).

A titre indicatif, la réponse hématologique a été maintenue pour l'ensemble des patients durant toute la durée du suivi (médiane de 31,4 mois).

### 3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études MPD-RC 112 et MPD-RC 111 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : score total des symptômes via le questionnaire MPN-SAF<sup>32</sup> et la qualité de vie mesurée via l'échelle EORTC QLQ-C30<sup>33</sup> (seulement dans MPD-RC 111). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.4 Profil de tolérance

#### 3.4.1 Données issues de la littérature

##### 3.4.1.1 Etude MPD-RC 112<sup>17</sup>

La durée médiane de traitement a été de 94,6 semaines (min-max : 2,9-287,3) dans le groupe peginterféron alfa-2a (PEG) et de 81,0 semaines (min-max : 0-268) dans le groupe hydroxyurée (HU).

Plus de la moitié des patients (56 %) ont arrêté l'étude après la décision du fabricant d'interrompre l'accès au traitement de peginterféron alfa-2a. le pourcentage des patients ayant arrêté le traitement après la survenue d'un EI a été de 13 % (15 % dans le groupe PEG et 11 % dans le groupe HU).

Les EI les plus fréquents ont été : fatigue (56 % dans le groupe PEG, 45 % dans le groupe HU), leucopénie (27 % et 14 %, respectivement), maux de tête (26 % et 15 %, respectivement), symptômes pseudo-grippaux (24 % et 5 %, respectivement), réaction au site d'injection (22 % et 0, respectivement) et douleur aux extrémités (21 % et 21 %, respectivement).

Le pourcentage des patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) de grade 3 ou plus a été de 46 % dans le groupe PEG et de 28 % dans le groupe HU.

La dépression de grade 1/2 a été rapportée chez 15 % des patients du groupe PEG et chez 3 % des patients du groupe HU.

##### 3.4.1.2 Etude MPD-RC 111<sup>18</sup>

Au total, 114 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance (64 ayant une thrombocytémie essentielle et 50 ayant une polyglobulie de Vaquez).

Au total, 72 % des patients ont reçu le traitement par PEG pendant au moins 12 mois.

<sup>32</sup> MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) : il comprend 19 items dont les 9 items validés portant sur la fatigue, les symptômes liés à la splénomégalie, à l'inactivité, à la toux, aux sueurs nocturnes, au prurit, aux douleurs osseuses, à la fièvre, à la perte de poids et à une évaluation globale de la qualité de vie. Chaque item est noté de 0 à 10 avec une échelle totale allant de 0 à 190, des scores plus élevés indiquant des symptômes plus graves. Dix de ces items (fatigue, satiété précoce, gêne abdominale, inactivité, problèmes de concentration, sueurs nocturnes, démangeaisons, douleurs osseuses, fièvre et perte de poids involontaire) forment le score total des symptômes.

<sup>33</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des EI hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie et neutropénie), fatigue, diarrhée, nausées, céphalées et réactions au site d'injection.

Le pourcentage des patients ayant rapporté un EI de grade 3 ou plus a été de 43,8 %.

Le pourcentage d'arrêt de traitement à cause d'un EI a été de 13,9 %. A noter que 4 patients ont arrêté le traitement après la survenue d'un cancer secondaire.

### 3.4.1.3 Etude PV-Nord<sup>19</sup>

Le pourcentage des patients ayant rapporté au moins un EI a été de 89 %, au cours des 12 premiers mois. Tous les EI ont été de grade 1 ou 2, à l'exception d'un EI de grade 3 (toxicité cutanée).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs musculosquelettiques, toxicité cutanée et asthénie.

Le traitement a été arrêté chez 35 % des patients, dont 24,3 % après la survenue d'un EI.

## 3.4.2 Données issues du 1er rapport de synthèse du cadre de prescription compassionnel (CPC).

Le laboratoire a déposé les données de pharmacovigilance nationales de PEGASYS (peginterféron alfa-2a), rapportées dans le cadre des indications du CPC, sur la période du 6 janvier 2023 au 6 janvier 2024.

Du fait de son utilisation bien établie depuis plus de 20 ans dans le cadre de son AMM, le profil de sécurité de PEGASYS est bien connu. En conséquence, il n'est pas mis en place de collecte de données cliniques des patients traités dans le cadre du CPC.

Le nombre estimé de patients CPC exposés est de 2 096. Au total, 94 EI ont été rapportés par 32 patients concernant l'utilisation du PEGASYS en France pour le traitement des syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle...) dont 66 EI non graves (70 %) et 28 EI graves (30 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : cytolysse hépatique, trouble affectif, tremblement, dépression et diminution du poids (chacun avec 2 événements). A l'exception des EI de cytolysse hépatiques non attendus (n = 2 cas, considéré possiblement liés mais causalité pouvant être liée aux médicaments concomitants), les autres EI étaient des EI connus de PEGASYS.

Deux cas ont rapporté un EI fatal (arrêt cardiorespiratoire et toxicité fœtale après une exposition in utero).

## 3.4.3 Données du PSUR (*Periodic Safety Update Report*) et du PGR (*Plan de Gestion des Risques*)

Selon les données du PSUR (couvrant la période du 5 juillet 2020 au 4 juillet 2023), l'exposition cumulée à PEGASYS (peginterféron alfa-2a), depuis 2001 (mise sur le marché en Suisse), est estimée à 1 379 272 patient-années.

Il est à noter que durant la période couverte par ce rapport, 1317 cas d'utilisation hors AMM ont été rapportés, dont 338 cas d'utilisation dans la thrombocytémie essentielle et 309 cas d'utilisation dans la polyglobulie de Vaquez.

Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours de la période couverte par ce PSUR.

Selon le PGR (version 10.2 du 26 octobre 2023), aucun risque n'a été identifié.

### 3.4.4 Données issues du RCP

Selon le RCP de PEGASYS (peginterféron alfa-2a), les résultats des études cliniques et des analyses rétrospectives chez les patients atteints de polyglobulie de Vaquez et de thrombocytémie essentielle n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables supplémentaires par rapport à ceux observés chez les patients atteints d'Hépatite chronique B et C, et mentionnés dans le tableau 9 du RCP.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes pseudo-grippaux, les réactions au site d'injection, les neuropathies sensitives périphériques, les troubles de la vision, la dépression de grade 1/2, la leucopénie, l'élévation des transaminases hépatiques ASAT, l'hypertension, la fatigue, la lymphopénie, l'anémie et la lymphocytopenie, la diarrhée, les nausées, les céphalées, les douleurs musculosquelettiques, la toxicité cutanée, l'asthénie et les symptômes gastro-intestinaux.

## 3.5 Modification du parcours de soins

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse. PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est conçu pour être administré par le patient lui-même ou par son aidant, après une formation appropriée.

Selon le RCP, des rétinopathies incluant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, des névrites optiques et une occlusion de l'artère ou de la veine rétinienne pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportées dans de rares cas avec PEGASYS (peginterféron alfa-2a). Tous les patients doivent être soumis à un examen ophtalmologique initial. Tout patient se plaignant d'une baisse ou d'une perte de la vision doit être immédiatement soumis à un examen ophtalmologique complet. Les patients enfants adolescents et adultes présentant des troubles ophtalmologiques préexistants (par exemple rétinopathie diabétique ou hypertensive) doivent être soumis à des examens ophtalmologiques réguliers durant le traitement par PEGASYS (peginterféron alfa-2a). Le traitement par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) doit être interrompu en cas de survenue de nouveaux cas ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.

Des cas d'hypertension, d'arythmies supraventriculaires, d'insuffisances cardiaques congestives, de douleurs thoraciques et d'infarctus du myocarde ont été associés au traitement par interférons alfa, y compris PEGASYS (peginterféron alfa-2a). En cas d'anomalies cardiaques préexistantes, il est conseillé de pratiquer un électrocardiogramme avant d'instaurer le traitement par PEGASYS (peginterféron alfa-2a).

Des effets sévères affectant le SNC, en particulier dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide, ont été observés chez certains patients pendant le traitement par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) et même au-delà, en particulier dans les 6 mois suivant son arrêt. D'autres effets sur le SNC, notamment comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et troubles mentaux ont été signalés sous interféron alfa. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques.

## 3.6 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

La demande d'extension d'indication de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) repose sur des données issues de la littérature, publiées entre 2008 et 2022, ayant contribué également à l'obtention de l'AMM. La majorité de ces études ont été réalisées chez des patients naïfs de traitement. Parmi ces études, trois études ont été retenues :

- Une étude de phase III **MPD-RC 112 de supériorité**, randomisée, en ouvert, ayant comparé le peginterféron alfa-2a (PEG) versus l'hydroxyurée (HU) chez des patients adultes atteints de **thrombocytémie essentielle** (TE, n= 87) ou de **polyglobulie de Vaquez** (PV, n=81) à haut risque, **non précédemment traités (ou traités depuis moins de 3 mois par hydroxyurée)**, dont l'objectif principal n'a pas été atteint : aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, en termes de taux de réponses complètes à 12 mois (35 % dans le groupe PEG et de 37 % dans le groupe HU, soit une différence entre les deux groupes de - 2 %, IC<sub>95%</sub> = [-16 ; 13], p=0,8, NS).
- Une étude de phase II **MPD-RC 111**, non comparative, réalisée chez 115 patients dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du traitement par PEG chez des patients adultes atteints de **thrombocytémie essentielle** (TE, n = 65) ou de **polyglobulie de Vaquez** (PV, n = 50) à **risque élevé, intolérants ou résistants à l'hydroxyurée, qui a suggéré** les pourcentages de réponse globale suivants après 12 mois de traitement de :
  - TE : 43,1% de réponses complètes et 26,2% de réponses partielles, soit un ORR de 69,2 % (IC<sub>95%</sub> = [56,6 %- 80,0 %] ;
  - PV : 22,0% de réponses complètes et 38,0% de réponses partielles, soit un ORR de 60 % (IC<sub>95%</sub> = [45,2 %- 73,6 %]).
- Une étude **PV-Nord**, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par PEG chez des patients atteints de **polyglobulie de Vaquez naïfs de traitement ou préalablement traités depuis moins de 2 ans par cytoréducteur (n = 37), et qui a suggéré un** taux de réponses complètes, à 12 mois, de 94,6 % (n = 35/37) et un taux de réponses partielles de 5,4 % (n = 2/37).

Les événements indésirables (EI) signalés dans l'ensemble des études ont été, notamment, des EI hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection, des neuropathies sensitives périphériques, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), dépression et asthénie.

En conclusion, l'efficacité de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) repose sur un usage bien établi dans les syndromes myéloprolifératifs (TE, PV), depuis plus de 10 ans, avec l'existence d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) depuis décembre 2022 par l'ANSM afin d'encadrer un usage hors AMM bien établi dans les syndromes myéloprolifératifs. Dans ce cadre, PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est disponible dans le traitement de la TE et la PV de haut risque chez les patients adultes présentant une intolérance ou une contre-indication à l'hydroxyurée ou chez lesquels le traitement par hydroxyurée doit être différé.

Néanmoins, il convient de souligner que le niveau de preuve des études déposées n'est pas optimal et plusieurs limites sont identifiées, notamment :

- un faible niveau de preuve étayant l'usage de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans les indications sollicitées ;
- l'hétérogénéité des patients inclus (atteint de PV ou de TE, naïfs ou précédemment traités par HU),
- dans l'étude de phase II MPD RC-111 réalisée chez des patients résistants ou intolérants à l'HU, 63,5 % des patients étaient toujours traités par HU à l'inclusion malgré la résistance ou l'intolérance à l'HU,
- l'arrêt prématurée de l'étude de phase III MPD RC-112 après décision du fabricant d'arrêter l'accès au traitement (56 %),
- nombre très limité de patients (n = 37) dans l'étude PV-Nord,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- le profil de tolérance marqué notamment par des EI hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection, des neuropathies sensitives périphériques, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), dépression, EI oculaires, toxicité cutanée, hypertension et asthénie.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Dans le périmètre du remboursement :

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est un traitement de première intention, chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

L'usage médical du peginterféron alfa-2a est bien établi depuis plusieurs années avec une efficacité rapportée en termes de contrôle des paramètres hématologiques et probablement sur le risque thrombotique. Le risque de toxicité, notamment psychiatrique, impose une surveillance attentive.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) par rapport aux autres alternatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance.

#### → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités à :

- Thrombocytémie essentielle : XAGRID (anagrélide),
- Polyglobulie de Vaquez : JAKAVI (ruxolitinib) et VERCYTE (pipobroman). A noter que BESREMI (ropeginterferon alfa-2b) est en cours d'évaluation par la Commission.

## 5.3 Service Médical Rendu

- La polyglobulie de Vaquez entraîne des complications à court terme (thrombose) et à long terme (transformation en leucémie aigüe ou en myélofibrose) qui peuvent engager le pronostic vital. La thrombocytémie est une affection grave qui se caractérise par un risque d'accidents thrombotiques, principalement artériels, pouvant engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement première intention, chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse), au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'usage bien établi du peginterféron alfa-2a dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, depuis plusieurs années, mais d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie :
    - en l'absence d'études d'efficacité comparatives réalisées par le laboratoire et comparant l'efficacité de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) par rapport aux autres alternatives disponibles,
    - en l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est :**

- **important uniquement dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse),**

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de PEGASYS (peginterféron alfa-2a), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de PEGASYS (peginterféron alfa-2a), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données limitées issues de la littérature ayant suggéré une efficacité de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) en termes de taux de réponses,
- de l'absence de données robustes d'efficacité et de tolérance versus les autres alternatives,
- de l'usage médical bien établi du peginterféron alfa-2a dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance marqué notamment par des événements indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection, des neuropathies sensitives périphériques, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), des événements indésirables psychiatriques (dépression), des événements indésirables oculaires, une toxicité cutanée, une hypertension et une asthénie,

**la Commission considère que PEGASYS (peginterféron alfa-2a) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle, chez les patients adultes intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).**

**Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.**

## 5.5 Population cible

### Thrombocytémie essentielle

La population cible de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans le périmètre du remboursement retenu correspond aux patients adultes atteints d'une thrombocytémie essentielle qui sont intolérants, en échec ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

La prévalence en Europe a été estimée à 3,4 pour 10 000 personnes, en 2022<sup>3</sup>. En appliquant cette prévalence aux données INSEE au 1er janvier 2024 (54 112 379 adultes), 18 400 patients seraient susceptibles d'être traités par un cytoréducteur.

Il est difficile de connaître plus précisément le pourcentage de patients qui nécessiteront un traitement cytoréducteur, et ceux pour lesquels un traitement par hydroxyurée n'est pas approprié.

Selon le référentiel de bonnes pratiques cliniques de l'INCA publié en juillet 2024<sup>34</sup>, le nombre de patients atteints de thrombocytémie essentielle et traités par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) était estimé à 1400 patients.

**La population cible de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans la thrombocytémie essentielle ne peut être évaluée avec précision mais elle peut être estimée à minimum 1400 patients par an.**

### Polyglobulie de Vaquez

La population cible de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans le périmètre du remboursement retenu correspond aux patients adultes atteints d'une polyglobulie de Vaquez qui sont intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

La prévalence de la polyglobulie de Vaquez est estimée à 30/100 000<sup>6</sup>. En appliquant cette prévalence aux données INSEE au 1er janvier 2024 (54 112 379 adultes), 16 240 patients seraient susceptibles d'être traités par un cytoréducteur.

Il est difficile de connaître plus précisément le pourcentage de patients qui nécessiteront un traitement cytoréducteur, et ceux pour lesquels un traitement par hydroxyurée n'est pas approprié.

Selon le référentiel de bonnes pratiques cliniques de l'INCA publié en juillet 2024<sup>34</sup>, le nombre de patients atteints de polyglobulie de Vaquez et traités par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) était estimé à 1650 patients.

**La population cible de PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans la polyglobulie de Vaquez ne peut être évaluée avec précision mais elle peut être estimée à minimum 1650 patients par an.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>34</sup> INCA - Référentiel de bonnes pratiques, « Alternatives et priorisation des patients dans un contexte de rupture de stock de peginterféron alfa-2a, » juillet 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/08/07/20240807-inca-referentiel-peginterferon-alfa-2a.pdf> [consulté le 16/07/2025]