



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen - Extension d'indication - PEGASYS 90 - 135 et 180 mg (peginterféron alfa-2a) (CT-21070)**

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- On va passer à l'évaluation de PEGASYS et d'ailleurs de BESREMI qu'on fera à l'issue de l'autre. On va faire rentrer notre expert.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Drevon en situation de conflit d'intérêts.

*(Louis Drevon rejoint la séance)*

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Bonjour Monsieur Drevon. Nous allons évaluer PEGASYS. La cheffe de projet nous présentera le dossier. Nous avons une contribution d'association qui est Vivre avec une NMP, vous êtes le rapporteur externe et il y aura également la participation de deux collègues de l'ANSM. On évaluera à la suite BESREMI pour vous permettre de ne pas vous déconnecter, de telle manière que l'on puisse ensuite discuter, voter les deux dossiers, même de manière séparée, mais à la suite. Cela vous permettra de pouvoir présenter vos rapports successivement sans vous déconnecter. Je précise également que je partirai avant la fin de la discussion et que ce sera Étienne Lengliné qui prendra la vice-présidence. Merci.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous, vous examinez aujourd'hui la demande d'expansion d'indication de la spécialité PEGASYS, qui est le peginterféron alfa-2a, solution injectable en seringue pré-remplie. Elle est administrée par voie sous-cutanée pour un remboursement en ville et à l'hôpital. Les indications de l'AMM concernée sont la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle. Il est à noter que PEGASYS a obtenu une AMM par procédure centralisée dans les indications de l'AMM en août 2024. Il est à noter également qu'il dispose d'un accès compassionnel depuis 2022 dans une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM. À savoir, chez des patients de haut risque atteints de polyglobulie de Vaquez ou de thrombocytémie qui ont une intolérance ou une contre-indication à HYDREA ou chez lesquels le traitement par HYDREA doit être différé.

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique un remboursement dans un périmètre plus restreint que l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement de la polyglobulie ou de la thrombocytémie chez des patients intolérants en échec ou lorsque l'utilisation de l'HYDREA n'est pas appropriée, notamment les patients jeunes ou les patientes qui ont un souhait de grossesse. Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, ce dossier repose principalement sur des données issues de la littérature. Sur les cinq études déposées, nous avons retenu les trois études les plus pertinentes qui sont données ici à titre indicatif. La première étude est l'étude MPD-RC 112, c'est une étude de phase III, de supériorité qui a été réalisée en ouvert versus HYDREA. Cette étude a inclus des patients atteints de thrombocytémie ou de polyglobulie qui sont à haut risque, non précédemment traités ou traités depuis moins de trois mois par HYDREA. Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète à 12 mois.

Les résultats. La différence entre les deux groupes a été non significative et cette étude n'a pas atteint l'objectif principal qui était de démontrer la supériorité. Néanmoins, il faut noter que plusieurs limites ont été identifiées, notamment l'arrêt prématuré de l'étude sur décision du fabricant. Concernant le profil de tolérance, des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 46 % des patients du groupe PEGASYS et chez 28 % des patients du groupe HYDREA.

La deuxième étude est l'étude MPD-RC 111. C'est une étude de phase II, non comparative qui a inclus des patients atteints de thrombocytémie ou de polyglobulie de Vaquez à risque élevé qui sont intolérants ou résistants à HYDREA. Le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale à 12 mois. À titre indicatif, ce taux de réponse globale a été de 59 % pour les patients atteints d'une thrombocytémie et de 60 % pour la polyglobulie. Idem, plusieurs limites ont été identifiées, notamment le caractère non comparatif de l'étude. Concernant le profil de tolérance, les effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez environ 44 % des patients.

La dernière étude retenue était l'étude PV-Nord. C'est une étude de phase II, non comparative qui a inclus des patients atteints de polyglobulie de Vaquez naïfs de traitement ou préalablement traités depuis moins de deux ans par un cytoréducteur. Le critère de jugement principal a été également le taux de réponse à 12 mois. À titre indicatif, le taux de réponse complète a été d'environ 95 % et le taux de réponse partielle a été de 5 %. Idem, plusieurs limites ont été identifiées, notamment le faible effectif.

Concernant les points de discussion, il est à noter que PEGASYS a un usage bien établi depuis plus de dix ans dans ses indications, la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, qu'il est recommandé en première ligne, notamment chez des patients jeunes et des femmes enceintes, dans des recommandations européennes et américaines, et en deuxième ligne, après HYDREA. Néanmoins, les données disponibles sont des données issues de la littérature qui sont de faible niveau de preuve. On dispose d'une seule étude non comparative dans le périmètre restreint qui concerne les patients intolérants ou résistants à HYDREA. Concernant le profil de tolérance, ce dernier est connu et marqué notamment par des effets indésirables type dépression, des effets indésirables hématologiques, des symptômes pseudo-grippaux réversibles, des syndromes gastro-intestinaux et des effets indésirables oculaires.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de docteur Louis Drevon, que je remercie, et nous avons reçu une contribution de l'association Vivre avec une NMP. Je laisse la parole.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Anne-Pierre.

**M<sup>me</sup> PICKAERT, membre de la CT.** - C'est une présentation de l'association Vivre avec une NMP qui est une association non agréée, 600 adhérents, 1 300 soutiens, pas de salariés, 25 bénévoles. Vous pouvez voir les financements de l'association qu'elle ne souhaite pas rendre public. Source de la contribution, la connaissance expérientielle et associative, plus un groupe de travail sur les avantages et inconvénients de ce traitement.

Une étude a aussi été menée en 2021 auprès de 170 adhérents, 47 hommes, 131 femmes. Ce que vous voyez à l'écran, ce sont des graphiques représentant les réponses à cette étude. J'ai repéré les cinq domaines sur lesquels l'impact est le plus fort : le premier étant la fatigue chronique, c'est ce qui ressort le plus ; les douleurs osseuses et musculaires ; mais aussi les troubles de la mémoire et de concentration en troisième position ; également à noter, des douleurs articulaires ; et un moral qui est en baisse, donc un impact psychologique très fort.

Concernant les aidants, les données partagées par l'association sont les suivantes : à savoir que la maladie a une influence tout d'abord sur la vie de famille, pour plus de 70% des répondants, ensuite sur la vie professionnelle et la vie sociale.

Concernant les avantages et inconvénients des traitements, l'association mentionne pour la polyglobulie les saignées, inhibiteurs de JAK2 et l'hydroxyurée ; également le peginterféron alfa spécifiquement à la thrombocytemie, l'aspirine et l'anagrélide. L'avantage principal de ces traitements, selon l'association, c'est qu'ils ralentissent l'évolution de la maladie et les complications, notamment thrombotiques. L'inconvénient principal, c'est l'absence de réponse ou une réponse insuffisante pour un certain nombre de patients.

Il y a des avantages spécifiques selon les médicaments concernés : pour les inhibiteurs de JAK2, ils ciblent la protéine mutée qui est responsable de la surproduction, mais le pendant c'est un risque infectieux plus marqué. L'hydroxyurée est mentionnée comme étant l'avantage de référence, mais avec une toxicité cutanée et hépatique. Le peginterféron alfa, j'en parlerai après. Pour l'anagrélide, l'inconvénient spécifique, c'est la toxicité cardiaque.

Concernant le peginterféron alfa-2a, l'association mentionne des améliorations d'inconvénients. Elle mentionne en préambule que ce médicament est largement utilisé dans le cadre de la prescription compassionnelle pour freiner la production de globules rouges. L'association présente l'amélioration comme étant une alternative thérapeutique à l'hydroxyurée à long terme et une alternative qui est précieuse et sûre. C'est notamment une alternative thérapeutique quand il y a une intolérance à l'hydroxyurée ; en l'absence de réponse ou de réponse insuffisante existant ; aussi pour les jeunes patients ; et quand il y a des projets de grossesse, cela a déjà été mentionné. Elle indique qu'il y a une bonne tolérance globale sur le long terme. L'inconvénient, c'est la contre-indication en cas de fragilité psychologique qui est l'effet secondaire principal, qui est également mentionné.

Je vous remercie.

**Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Merci beaucoup, Anne-Pierre. Monsieur Drevon, vous avez la parole. On va vous demander d'essayer de nous faire la présentation en dix minutes, si c'est possible pour vous.

**M. DREVON.**- Je vais essayer, celle de BESREMI sera plus rapide. L'évaluation du peginterféron porte sur deux maladies ici, la polyglobulie de Vaquez et la thrombocytemie essentielle, qui sont des hémopathies myéloïdes, la famille des néoplasies myéloprolifératives chroniques. Elles touchent les patients qui ont un âge médian entre 60 et 70 ans selon les séries, mais qui peuvent toucher des patients à partir de l'âge de 20 ans.

Elles sont liées à un évènement oncogénique, qui est la mutation de JAK2 dans 100 % des cas pour la PV et la mutation de JAK2 majoritaire pour la TE, mais on voit aussi d'autres mutations des gènes CALR ou MPL, qui sont à l'origine d'un excès de prolifération des progéniteurs myéloïdes. Ce qui a trois conséquences principales. La première, c'est l'augmentation des cellules myéloïdes matures circulantes qui sont à l'origine d'un risque thrombotique augmenté, également de signes micro-vasculaires symptomatiques, notamment des céphalées et des érythromélgies, un prurit. Deuxième conséquence importante, c'est le risque d'évolution sur le long terme quand la maladie évolue vers une myélofibrose secondaire, une prévalence de l'ordre de 10 à 15 % à 10 ans pour la PV et de 5 à 10 % à 10 ans pour la TE. Ça peut aussi évoluer vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde plus rarement. Enfin, troisième conséquence, on a une splénomégalie et un état pro-inflammatoire avec notamment une asthénie qui peut être vraiment handicapante chez les patients, et d'autres signes généraux plus rares qui sont plutôt le signe de maladie évoluée, de même que la splénomégalie qui est plutôt le signe de maladie évoluée.

La survie médiane est globalement diminuée par rapport à la population du même âge, autour de 15 ans pour la PV et 18 ans pour la TE, mais modérément diminuée. Ça reste des maladies chroniques.

La stratégie thérapeutique est fondée sur deux objectifs. Le premier objectif et le plus important, c'est la diminution du risque thrombotique et la diminution des autres symptômes, notamment les signes micro-vasculaires. On obtient deux choses. D'une part, l'anti-agrégation plaquettaire chez quasiment tous les patients avec de l'aspirine, et d'autre part, une diminution des cellules myéloïdes circulantes avec en gros une normalisation de la NFS, avec des saignées pour l'hématocrite pour la polyglobulie vraie et un traitement cytoréducteur dans la PV ou dans la TE.

Le deuxième objectif de traitement idéal, même si on ne sait pas trop comment l'atteindre, c'est la diminution du risque évolutif à long terme, mais il n'y a aucun traitement à l'heure actuelle qui ait fait une preuve formelle de son efficacité sur ces diminutions du risque. La stratégie thérapeutique dans la PV est fondée principalement sur le score de risque de thrombose, avec deux paramètres principaux, l'âge supérieur à 60 ans, et l'antécédent de thrombose. En cas de risque faible, c'est un traitement par aspirine et saignée qui est recommandé, sauf s'il y a des critères de prolifération, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une splénomégalie importante, des symptômes persistants comme un prurit ou des saignées trop fréquentes. Dans ce cas, le traitement recommandé, ce n'est plus les saignées, mais c'est le traitement cytoréducteur en association à l'aspirine. En cas de risque élevé, là, c'est le traitement par aspirine plus le traitement cytoréducteur.

Dans la TE, idem, la stratégie est fondée sur le risque de thrombose avec un âge supérieur à 60 ans, des antécédents de thrombose, une mutation de JAK2, la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire qui sont des facteurs de risque de thrombose. En cas de risque très faible, il n'y a pas besoin d'aspirine, en cas de risque faible et intermédiaire de l'aspirine ou éventuellement un traitement cytoréducteur en cas de critères de prolifération et de symptômes persistants, un peu les mêmes que dans la PV. En cas de risque élevé, il est recommandé un traitement par aspirine plus le traitement cytoréducteur.

Les traitements cytoréducteurs sont les comparateurs qui sont utilisés pour les études avec le peginterféron. On a notamment l'hydroxyurée qui est traitement de référence en première ligne, qui est efficace, plutôt bien tolérée à court et moyen terme, une toxicité cutanée plutôt à long terme avec une présence de carcinome cutané et une absence de diminution du risque d'évolution hématologique. On a aussi comme comparateur le ruxolitinib qui est indiqué dans la deuxième ligne en cas de PV, qui est efficace sur la NFS mais aussi sur le prurit et les signes généraux, mais à l'origine de prises de poids et d'un risque infectieux majoré. Dans la TE, en première, mais finalement plutôt en deuxième ligne, on a l'anagrélide également qui est efficace sur le taux de plaquettes avec une tolérance souvent médiocre avec des céphalées et des palpitations. Enfin, le pipobroman qui est traitement utilisé en deuxième ligne dans la PV, mais également parfois dans la TE, qui est efficace mais avec une majoration prouvée du risque d'évolution en myélofibrose ou en leucémie aiguë. À noter que le peginterféron est déjà utilisé largement depuis une vingtaine d'années hors AMM.

En pratique clinique, qu'utilise-t-on ? En première ligne, si le patient d'âge supérieur à 70 ans, on utilisera plutôt de l'hydroxyurée en première ligne et chez un patient plus jeune, on utilisera plutôt du peginterféron avec l'idée que cela permettrait potentiellement de limiter le risque évolutif à long terme. C'est ce qui est fait en pratique en France. En deuxième ligne, on a le choix entre tous les traitements précédemment cités.

En termes de couverture du besoin médical, en première ligne, le besoin est plutôt couvert pour la diminution du risque thrombotique avec l'hydroxyurée, mais pas tellement pour le risque évolutif. En deuxième ligne, on a un besoin qui est partiellement couvert, on a des traitements, mais il y a parfois des patients qui sont résistants aux deux premières lignes de traitement et pour lesquels il faut une autre ligne. En revanche, pareil pour le risque évolutif, il n'y a pas de besoin médical vraiment couvert.

Les points critiques des études disponibles. Pour l'étude PV-Nord qui testait le peginterféron alpha dans la PV, sur le plan méthodologique, les faiblesses ont déjà été soulignées. C'est une étude de phase II, sans comparateur, qui comporte seulement 40 patients. Surtout, ce sont des patients qui sont moins graves que les patients qui ont besoin de traitements cytoréducteurs, avec peu de critères de haut risque chez la population de patients étudiés.

Le critère principal, c'est la réponse hématologique qui était à la fois une association de réponse complète et de réponse partielle à 12 mois. La quantité d'effets est suffisante pour moi. Les définitions de la réponse complète et de la réponse partielle étaient plutôt pertinentes cliniquement parce que cela concernait le taux d'hématocrites pour lequel il est prouvé qu'il y a une diminution du risque thrombotique lorsqu'on arrive à contrôler correctement l'hématocrite. En revanche, les définitions ne sont pas exactement superposables avec les critères ELN 2009 qui comprennent également le taux de leucocytes, de plaquettes, la splénomégalie et des symptômes.

Comme critère secondaire, on avait l'évolution de la charge allélique JAK2 qui a semblé diminuer sous peginterféron avec les limites. C'est un critère secondaire d'une étude sans comparateur, et en l'absence de preuves solides de l'intérêt de la diminution de la charge allélique sur le moyen et le long terme, on y reviendra. En termes de tolérance, à 12 mois, il y

avait une survenue assez fréquente d'effets secondaires avec des arrêts de traitement non négligeables chez les patients.

Ensuite, deuxième étude, c'était l'étude MPD-RC 111 qui regardait l'efficacité du peginterféron dans la PV ou TE de haut risque avec résistance ou intolérance à l'hydroxyurée. Sur le plan méthodologique, la force de cette étude, c'était surtout que cela s'intéressait à une population de patients résistants ou intolérants à l'HYDREA, chez lesquels il y a effectivement un besoin thérapeutique en deuxième ligne. Mais la faiblesse, c'est que c'est une étude de phase II sans comparateur.

Le critère principal était le taux de réponse global à 12 mois, avec plutôt une efficacité satisfaisante. Comme la cheffe de projet nous l'a dit, 69 % de réponse dans la TE et 60 % dans la PV, ce qui sont des taux à peu près similaires à ceux qu'on a dans les études qui testent le ruxolitinib dans les mêmes indications en deuxième ligne, dans la PV résistante. Autre point positif, c'est que c'était fondé sur les critères ELN, même s'il y a des études qui ne montraient pas d'impact clair de ces critères sur le pronostic en termes de thrombose et de survie. C'est un marqueur intermédiaire d'efficacité, utilisé globalement dans toutes les études. Enfin, concernant la tolérance, pareil on a une survenue assez fréquente d'effets secondaires, dans 90 % des cas, avec un pourcentage d'arrêt de traitement non négligeable.

Enfin, l'étude MPD-RC 112 comparait le peginterféron à l'hydroxyurée dans la PV ou la TE de haut risque, naïf de traitement. Sur le plan méthodologique, les forces c'est que c'est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, sur une population représentative, le comparateur qui est hydroxyurée qui était pertinent. Mais la faiblesse principale de l'étude, c'est qu'elle a été fermée précocement pour arrêt de la fourniture de peginterféron, avec un manque de puissance extérieure.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse complète à 12 mois, qui est un critère selon l'ELN 2009, c'était le critère recommandé, mais l'étude ne permettait pas de montrer une supériorité du peginterféron versus l'hydroxyurée. Concernant les autres critères intéressants, il y avait notamment, comme critère secondaire, l'évolution de la charge allélique JAK2, qui était étudiée. Dans cette étude, il y avait une diminution plus importante à 24 mois de la charge allélique en faveur du peginterféron, avec toutes les limites de ce critère secondaire, avec une inflation du risque alpha non contrôlée, une quantité d'effets qui restait faible à 24 mois, probablement en raison d'un délai d'évaluation un peu trop court. Ce sont des réponses qui mettent un peu plus de temps à venir et, encore une fois, sans qu'il n'y ait de preuve solide de l'intérêt de la diminution de la charge allélique sur le moyen et le long terme, même si c'est suggéré par quelques études.

En termes de tolérance, c'était intéressant parce que cela comparait le peginterféron et l'hydroxyurée. Ce qu'on voit de positif, c'est qu'il y avait autant d'arrêts de traitement pour effets indésirables dans les groupes interféron et hydroxyurée à 12 mois, avec un peu moins de mucite et d'anorexie dans les groupes interféron. En revanche, il y avait plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 dans le groupe peginterféron, avec un profil d'effets secondaires marqué par une augmentation du taux de prurit et de dépression, sans qu'il y ait étonnamment d'alertes sur les effets secondaires endocriniens, alors qu'il y a, on le sait avec ce traitement, un certain nombre d'hypothyroïdies, et de dysthyroïdies généralement.

En conclusion, l'apport thérapeutique du peginterféron alpha dans la PV et TE, concernant l'impact sur la morbi-mortalité, il n'y a pas de progrès sur le risque thrombotique à court et moyen terme par rapport à hydroxyurée en première ligne niveau, et probablement au ruxolitinib en deuxième ligne, même si les traitements n'ont pas été comparés. En revanche, il y aurait potentiellement une amélioration sur le risque évolutif à long terme comparativement à hydroxyurée, même si cela n'a pas été éprouvé formellement. C'est juste suggéré avec la diminution de la charge allélique JAK2.

Par ailleurs concernant l'impact sur l'organisation des soins, il n'y a pas de progrès. Concernant l'impact sur la qualité de vie, il n'y a pas de progrès évident non plus, il n'y a pas d'amélioration par rapport à l'hydroxyurée à 12 mois et pas d'amélioration attendue en deuxième ligne par rapport au ruxolitinib, même si cela n'a pas été comparé.

La place que pourra avoir ce traitement dans la stratégie thérapeutique. En première ligne, dans la PV et la TE, il y a un apport thérapeutique potentiel, principalement chez les patients qui n'ont pas de traitement cytoréducteur, mais qui sont jeunes ou qui, en particulier, ont un souhait de grossesse, car l'efficacité est similaire à l'HYDREA 500 la num 1.50.45 audio PM et probablement sur le contrôle du risque thrombotique. Il y a une possible meilleure efficacité à long terme sur le risque évolutif en myélofibrose ou en leucémie aiguë.

En deuxième ligne, dans la PV, il y a un apport thérapeutique potentiel chez les patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. Cela fait un traitement supplémentaire par rapport au ruxolitinib, qui est déjà indiqué dans ce contexte, sans qu'il soit possible de définir précisément un sous-groupe qui pourrait bénéficier de l'un ou l'autre de ces traitements, entre le peginterféron ou le ruxolitinib en deuxième ligne. Enfin en deuxième ligne, dans la TE, il y a un apport thérapeutique potentiel chez les patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, notamment par rapport à l'anagrélide, dont les effets secondaires, notamment les palpitations, sont souvent limitants. C'est un traitement qui est tout de même moins bien toléré dans l'expérience.

Les recommandations particulières avec le peginterféron sont déjà connues, puisque c'est un traitement qu'on utilise depuis longtemps. Il faut vérifier l'absence de contre-indication, notamment cardiologiques, ophtalmologiques, auto-immunes et psychiatriques avant le traitement, ensuite, au cours du traitement, surveiller ses effets secondaires psychiatriques, également hépatiques, thyroïdiens et auto-immuns.

Voilà pour moi.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci beaucoup. Je ne sais pas si l'ANSM souhaite intervenir dès maintenant pour dire un mot sur le contexte de cette évaluation, qui est, comme vous l'avez tous compris, un peu particulière. C'est un médicament utilisé depuis la fin des années 80 hors AMM.

**M<sup>me</sup> BENLAZHAR, ANSM.**- Bonjour, je suis chef du pôle onco-hématologie à l'ANSM, je suis accompagnée de Laura Andreoli, qui est l'évaluatrice clinique en charge du dossier. Merci, pour toutes les interventions. Anne-Pierre voulait intervenir, notamment sur la qualité de vie, mais peut-être que je fais un petit topo et je vous passe la parole, Anne-Pierre.

Effectivement, c'est un médicament qui est utilisé depuis très longtemps. Hors AMM, oui et non, parce qu'on a encadré l'utilisation dans le cadre d'un CPC pour la polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle et myélofibrose. Ce ne sont pas exactement les indications qui ont été retenues à l'AMM à l'Europe. Les extensions d'indications ont été un peu plus larges. On n'était pas forcément en ligne avec l'évaluation qui a été faite par le rapporteur, parce qu'on considérait qu'il n'y avait pas forcément assez de données assez robustes pour inclure la première ligne, mais c'est passé finalement.

On a bien entendu la possibilité que le PEGASYS était le seul médicament qui pouvait diminuer la charge allélique de JAK2, voire sa négativation chez certains patients, et que cela pouvait aider à créer une épargne d'HYDREA qui serait intéressante aussi pour les patients plus jeunes.

Juste un petit contexte réglementaire. Le CPC est toujours en cours, mais le dernier s'arrêtera dès lors que l'avis de la HAS sera rendu. On sera hors tout contexte réglementaire à partir du moment où l'avis de la HAS sera publié. Je tenais à le préciser, parce que dès lors qu'il y a une extension d'indications à une AMM, on ne peut plus garder des CPC ouverts au niveau national.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Juste préciser les CPC pour tout le monde.

**M<sup>me</sup> BENLAZHAR, ANSM.**- C'est le cadre de prescription compassionnelle, ce sont les ex-RTU, les recommandations temporaires d'utilisation. C'est le cadre réglementaire pour le hors AMM, ce sont des sortes d'extensions d'indications nationales.

Je suis en phase avec tout ce qui a été dit, le besoin est énorme. On a vécu dernièrement un an et demi de rupture de stock, qui a été extrêmement difficile à gérer avec le terrain, notamment avec les associations de patients. Le besoin est réel, pas que dans les indications qui sont discutées aujourd'hui. Il y a beaucoup de hors AMM qui sera traité par la suite par l'ANSM. On a identifié une dizaine d'indications dans lesquelles le peginterféron a été largement utilisé en France. On est à plus de 4 000 patients traités en France aujourd'hui, que ce soit dans les indications PV, TE ou autres. On se rend compte tout de même que malgré le profil de toxicité qui n'est pas très favorable du peginterféron, les prescripteurs sont plutôt aguerris aujourd'hui à la prescription, que ce soit sur les bilans auto immuns qui doivent être faits préalablement, les consultations en psychiatrie. Les dysthyroïdies aussi sont bien connues et managées.

On tenait à être là parce qu'on a connu un contexte très particulier dans le cadre de la rupture. Je suis là pour répondre à vos questions. J'imagine qu'il y en aura.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci beaucoup. Je propose que l'on prenne quelques questions dès maintenant et que l'on fasse ensuite la présentation du dossier BESREMI et que l'on libère le docteur Drevon avant de débattre entre nous. Y a-t-il dès maintenant des questions ? Catherine.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Merci. Je tenais à dire que c'est un ancien médicament qui est pratiqué dans la période de pénurie et les pertes de chance pour les patients ont été importantes. On a travaillé avec l'ANSM, il ne faut pas en tenir compte ici. Mais il faut avoir

tout de même l'habitude clinique des prescriptions de ce médicament et les patients qui, s'ils ne l'ont pas dans les hépatites, les hémopathies et dans le hors AMM qui est prescrit, auront des pertes de chance.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci. Jean-Christophe.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Merci beaucoup à nos experts. C'est assez rare qu'un mélange deux maladies qui sont franchement différentes, même si c'est le même groupe.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Elles ne sont pas si différentes.

**M. DREVON.**- Elles ne sont pas si différentes, il y a un continuum entre la TE et la PV.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- C'est comme si on mélangeait deux connectivites. C'est comme si on mélangeait Gougerot et Lupus. C'est très proche, croyez moi sur parole. Ils ont les mêmes douleurs articulaires, elles ont des acans 1.57.36 audio PV, je vous passe la longue liste, il n'y a pas de sujet. Quand on voit les résultats, notamment à long terme, il y a tout de même des taux de réponse différents. Cela ne va pas changer l'évaluation, mais pensez-vous que cela pourrait participer aux déséquilibres, estimer un effet ? Ils ne l'ont pas observé. On a l'impression qu'il y a tout de même un sous-groupe de patients dans la thrombocytémie essentielle qui ont répondu à long terme. Voilà la question, si vous avez un avis.

**M. DREVON.**- Concernant les maladies auto-immunes, je suis beaucoup moins expert, mais il y a pas mal de patients qui sont diagnostiqués à tort, TE et qui ont en fait des PV. C'est vraiment un évènement oncogénique qui est le même, qui est la mutation JAK2. Effectivement, vous avez raison sur le profil mutationnel, c'est surtout cela. Une TE et une PV de JAK2 sont assez similaires. Après effectivement, les TE qui ont d'autres mutations, CALR et MPL, ce qui représentent à peu près 30% des TE, c'est sûr que leur comportement vis-à-vis du peginterféron, est un peu différent.

Une étude montrait qu'il y avait tout de même une bonne efficacité sur le groupe de TE CALR, après, cela a-t-il pu impacter un peu les résultats ? Ce n'est pas exclu. C'est plus sur le côté différence mutationnelle, où là, je vous rejoins, reliant des maladies différentes.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Merci beaucoup.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Anne-Pierre.

**M. Le Dr PICKAERT, membre de la CT.**- Je voudrais rappeler ce que l'association mentionne : c'est le seul traitement qui, chez les patients jeunes avec un projet de grossesse, est envisageable. C'est tout de même très important pour cette partie de la communauté.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci. Thierry.

**M. Le Dr FACON, membre de la CT.**- Juste un tout dernier commentaire qui fait écho au précédent. C'est un très vieux médicament dont la tolérance n'est pas toujours excellente. Pour autant, il y a 4 000 patients sous traitement, ce qui veut dire que les prescripteurs sont

très habitués. Il y a aussi des gens qui tolèrent correctement l'interféron, au sens large du terme.

L'ANSM a employé le terme d'épargne d'hydroxyurée, c'est quelque chose d'important et c'est quelque chose à préserver. J'ai prescrit ces médicaments à des jeunes femmes avec des désirs de grossesse qui ont passé leur grossesse sous traitement. Quand on traite des gens qui ont 40 ans avec un syndrome myéloprolifératif, le fait de pouvoir réduire leur risque de leucémie secondaire est tout de même une préoccupation. Il y a des gens résistants à l'hydroxyurée, il y a des gens qui sont intolérants à l'hydroxyurée. Je pense qu'il faut préserver la part de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Les inconvénients de l'hydroxyurée à long terme, on ne l'a pas évoqué, mais il y a tout de même une toxicité cutanée, notamment avec l'émergence de carcinomes cutanés chez une proportion importante des patients qui prennent de l'hydroxyurée pendant plusieurs décennies.

*(Louis Drevon quitte la séance)*

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Jean-Christophe.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Une question sur les volumes de prescriptions. On a compris qu'il y a l'argument de l'usage établi, pratique quotidienne sur PEGASYS. Et sur BESREMI, il y a des prescriptions qui sont faites dans les syndromes myéloprolifératifs, ou ce serait un nouvel usage ?

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.** Le médicament a été évalué en 2020 par la commission de la transparence qui lui a donné un SMR insuffisant dans l'entièreté de son AMM.

**Une cheffe de projet pour le HAS.**- Sa première évaluation a été négative. Je vais laisser Anissa compléter, mais il y a une mise à disposition exceptionnelle qui a été faite de BESREMI, a priori, c'est ce qui a été annoncé par le laboratoire, durant une période courant 2024, je crois, pour pallier la rupture en PEGASYS.

**M<sup>me</sup> BENLAZHAR, ANSM.**- Effectivement, on n'avait pas le choix. On avait besoin d'épargner des doses de PEGASYS pour les patients qui en avaient le plus besoin. On a fait un travail de priorisation des indications avec l'INCA. On a *switché* tous les patients en initiation de traitement dans le cadre de l'AMM de BESREMI, PV, en deuxième ligne sans splénomégalie. On estime la population aujourd'hui traitée par BESREMI à peu près de 200 patients qui devront rester sous BESREMI parce qu'on ne dispose pas de données de switch de BESREMI vers PEGASYS. Ce sont des patients qui, s'ils doivent continuer à recevoir un interféron, resteront sur du BESREMI. Avant la mise à disposition de 2024, depuis 2020, on faisait tout de même quelques importations parallèles pour des patients, mais on en avait vraiment très peu, une dizaine d'importations au total.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Je crois qu'on a fait un peu le tour de ce que l'on pouvait dire sur ces deux dossiers : un médicament utilisé depuis 30 ans ; le set de données à notre disposition d'une qualité méthodologique plus que faible ; avec néanmoins un besoin médical

qui est lié aux difficultés d'utilisation de l'hydroxyurée sur des périodes longues ; un effet majeur de la pénurie qu'il y a eu pendant un an qui a été absolument difficile à gérer. Le laboratoire revendique une ASMR IV qui n'est probablement pas justifiée, compte tenu notamment de la qualité des données.

Au bureau, on proposait de le prendre en remboursement avec une ASMR V, un SMR qui peut être discuté. Cela reste une maladie grave. Il y a une place dans la stratégie, au moins pour les patients qui ne peuvent pas recevoir de l'HYDREA, soit parce qu'ils sont résistants ou intolérants, ou qu'il y a une contre-indication à l'HYDREA, notamment du fait d'une grossesse. On proposait également de voter la même chose pour le BESREMI et le PEGASYS avec les mêmes restrictions, puisqu'on ne voyait pas de raisons de faire une évaluation différente entre les deux dossiers. On va tout de même voter les deux séparément. On commence par PEGASYS, ISP, SMR et ASMR.

Muriel.

**M<sup>me</sup> le Dr DORET-DION, membre de la CT.**- Juste une question : on vote dans le périmètre demandé par le laboratoire, c'est-à-dire chez les patients intolérants, en échec ? On est sur ceux-là ou on est en global ?

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Non, tu as raison. Il faudrait faire un SMR en miroir pour le reste du périmètre de l'AMM qui ne correspond pas au périmètre de l'indication qui est proposé par le laboratoire, qui est celui de l'ancien cadre de prescription compassionnelle.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- C'est bien ça.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.** Il faut voter ISP, SMR et ASMR et un SMR en miroir dans le reste de l'indication qui est extrêmement large. On fait un tour pour PEGASYS ensuite un tour pour BESREMI, où on fait les deux en même temps.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Ce ne sont pas exactement les mêmes périmètres et les mêmes indications.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- On fait un tour pour PEGASYS.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 18 votants. Concernant l'ISP, j'ai 18 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, 15 voix pour important, 3 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 17 voix pour le niveau V, 1 voix pour le niveau IV. SMR miroir, 18 voix pour insuffisant.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- C'est donc : pas d'ISP, SMR important, ASMR V dans le périmètre de restriction.

## Index

*Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :*

acans.....11      la num .....9

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire