

**CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)**

**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTS**

traités par

**PEGASYS 90 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

dans le

**Traitement des syndromes myéloprolifératifs**  
**(Thrombocytémie essentielle, polyglobulie vraie, myélofibrose primitive)**

**DECEMBRE 2022**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France</b> <b>93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 36 17</b></p> <p><b>E-mail : <a href="mailto:CPC@ansm.sante.fr">CPC@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b><u>Titulaire</u> : zr pharma&amp; GmbH</b> <b>Hietzinger Hauptstrasse 37</b> <b>1130 Wien</b> <b>Autriche</b></p> <p><b>E-mail : <a href="mailto:contact@pharmaand.com">contact@pharmaand.com</a></b></p> <p><b><u>Exploitant</u> : CHEPLAPHARM France S.A.S</b> <b>105 rue Anatole France</b> <b>92300 Levallois-Perret</b></p> <p><b>Tel : 08 09 54 20 23</b> <b>E-mail : <a href="mailto:info@cheplapharm.fr">info@cheplapharm.fr</a></b></p>
---	--

## ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDPM : Base de Données Publique des Médicaments

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

ESMO: European Society for Medical Oncology)

ELN : European LeukemiaNet

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

## LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe V : Dispositions législatives et réglementaires relatives au du CPC).

### 1. Le médicament

Les médicaments concernés par ce cadre de prescription compassionnelle sont :

**PEGASYS 90 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**PEGASYS 135 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**PEGASYS 180 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**

La substance active, le peginterféron alfa-2a, est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2a produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli* avec le bis-[monométhoxy polyéthylène glycol].

La conjugaison du PEG (bis-monométhoxy polyéthylène glycol) avec l'interféron alfa-2a donne un interféron alfa-2a pégylé (PEGASYS). *In vitro*, Pegasys possède les activités antivirales et antiprolifératives qui sont caractéristiques de l'interféron alfa-2a.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique.

Pegasys est autorisé dans l'Union Européenne depuis 2002 et est commercialisé en France depuis 2003.

Dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ses indications thérapeutiques sont : « le traitement de l'hépatite chronique B antigène HBe positif de l'enfant de plus de 3 ans et de l'adulte et dans le traitement de l'hépatite chronique C de l'enfant de plus de 5 ans et de l'adulte ».

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait PEGASYS dans le CPC prenne connaissance au préalable du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concerné annexé à l'AMM (cf. base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr/index.php>) et en particulier des recommandations relatives au produit concernant les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, les interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

### 2. INDICATION ET CONDITIONS D'UTILISATION DE PEGASYS dans le CPC

L'ANSM a élaboré un CPC visant à sécuriser l'utilisation de PEGASYS dans le **traitement des syndromes myéloprolifératifs suivants** :

- Polyglobulie vraie 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.
- 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.
- Myélofibrose primitive de faible risque chez les patients adultes

L'hydroxyurée étant contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante, le traitement par PEGASYS peut être envisagé dans ces indications si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus (cf. argumentaire, Annexe II).

## **Posologie et mode d'administration :**

Mode d'administration : PEGASYS est administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse.

Posologie pour l'adulte de plus de 18 ans :

- Semaine 1 à 4 : 45 microgrammes par semaine
- Puis 90 microgrammes par semaine pendant 1 mois
- Escalade de dose mensuelle de 45 µg selon les objectifs d'efficacité (Voir tableau ci-après) jusqu'à 180 microgrammes maximum par semaine. Pour les patients atteints de polyglobulie vraie, la phlébotomie peut être nécessaire afin d'établir un hémocrite inférieur à 45%

Le paracétamol peut être proposé en prémédication en cas de syndrome pseudo grippal lors des premières semaines de traitement.

Objectifs d'efficacité (critères de réponse de l'ELN [European LeukemiaNet]) <sup>1-3</sup> Après plus de 12 semaines de traitement		
	Réponse complète	Réponse partielle
<b>Polyglobulie vraie</b> <sup>2,3</sup>	- Rémission durable des signes de la maladie incluant l'hépatosplénomégalie palpable et grande amélioration des symptômes* ET - Hémocrite < 45% sans phlébotomie, plaquettes ≤ 400.10 <sup>9</sup> /L et leucocytes < 10.10 <sup>9</sup> /L ET - Pas de progression de la maladie ni d'événement hémorragique ou thrombotique ET	
	- Rémission histologique médullaire (normalisation médullaire, disparition de l'hyperplasie médullaire et absence de fibrose réticulinique de grade > 1)	- Absence de rémission histologique (persistance de l'hyperplasie médullaire)
<b>Thrombocytémie essentielle</b> <sup>2,3</sup>	- Rémission durable des signes de la maladie incluant l'hépatosplénomégalie palpable et grande amélioration des symptômes* ET - Plaquettes ≤ 400.10 <sup>9</sup> /L et leucocytes < 10.10 <sup>9</sup> /L, absence de leuco-érythroblastose ET - Pas de progression de la maladie ni d'événement hémorragique ou thrombotique ET	
	- Rémission histologique médullaire (disparition de l'hyperplasie mégacaryocytaire et absence de fibrose réticulinique de grade > 1)	- Absence de rémission histologique (persistance de l'hyperplasie mégacaryocytaire)
<b>Myélofibrose (MF)</b> <sup>1,3</sup>	- Absence de symptômes cliniques, foie et rate non palpables, absence d'hématopoïèse extramédullaire ET	
	- Blastes ≤ 5 %, MF de grade ≤ 1** ET - Hémoglobine ≥ 100 g/L et < LSN, neutrophiles ≥ 1.10 <sup>9</sup> /L et < LSN, plaquettes ≥ 100.10 <sup>9</sup> /L et < LSN, cellules myéloïdes immatures < 2 %	- Hémoglobine ≥ 100 g/L et < LSN, neutrophile ≥ 1.10 <sup>9</sup> /L et < LSN, plaquettes ≥ 100.10 <sup>9</sup> /L et < LSN, cellules myéloïdes immatures < 2 % OU - Blastes ≤ 5 %, MF de grade ≤ 1**, hémoglobine ≥ 85 et < 100 g/L et < LSN, neutrophiles ≥ 1.10 <sup>9</sup> /L et < LSN, plaquettes ≥ 50 et < 100.10 <sup>9</sup> /L et > LSN, cellules myéloïdes immatures < 2 %

LSN, limite supérieure à la normale

\*Amélioration des symptômes : diminution ≥ 10 points selon le score MPN-SAF-TSS (Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score)

\*\* Gradation selon la classification européenne

## **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active, aux interférons alfa ou à l'un des composants suivants : chlorure de sodium, polysorbate 80, alcool benzylque, acétate de sodium, acide acétique, eau pour préparations injectables
- Hépatite auto-immune
- Insuffisance hépatique sévère ou cirrhose décompensée
- Pathologie cardiaque sévère pré-existante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées dans les six derniers mois

- Patients co-infectés par le VIH et le VHC, atteints de cirrhose avec un score de Child-Pugh  $\geq 6$ , sauf si cela est uniquement dû à une élévation de la bilirubine indirecte causée par des médicaments tels que l'atazanavir et l'indinavir
- Association avec la telbivudine
- Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, du fait de la présence d'alcool benzylique comme excipient
- Les enfants présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères notamment une dépression sévère, idée suicidaire ou tentative de suicide.

### **Mises en garde et précautions d'emploi :**

Les éléments ci-dessous concernent les précautions d'emploi les plus importantes du paragraphe 4.4 du RCP. Pour une information complète, se référer au RCP de l'AMM de PEGASYS (cf. <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr/index.php>).

- ***Système Nerveux Central (SNC) et manifestations psychiatriques :***

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 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. En cas de survenue de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le patient présente des idées suicidaires, il est recommandé d'interrompre le traitement par PEGASYS et de surveiller étroitement le patient avec prise en charge psychiatrique si nécessaire.

- ***Patients avec des antécédents de troubles psychiatriques sévères :***

Si un traitement par PEGASYS s'avère nécessaire chez des patients atteints ou présentant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, celui-ci ne pourra être instauré qu'après avoir posé un diagnostic individuel approprié et mis en place une prise en charge thérapeutique adaptée de l'affection psychiatrique.

L'utilisation de PEGASYS chez les enfants et adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères ou ayant eu des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr/index.php>) peuvent être observés.

### **Conditions de prescription et de délivrance dans le CPC**

Liste I.

**Médicament soumis à prescription hospitalière.**

**Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.**

**Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.**

## **3. MODALITES DE SUIVI DANS CE CPC**

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.

Les données de pharmacovigilance feront l'objet de rapports annuels transmis à l'ANSM en collaboration avec le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy. Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

## **ANNEXES**

**ANNEXE I :** Modalités de prescription dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC)

**ANNEXE II :** Argumentaire pour l'utilisation de PEGASYS dans le traitement de syndromes myéloprolifératifs : thrombocytémie essentielle, polyglobulie vraie et myélofibrose primitive

**ANNEXE III :** Note d'information destinée aux patients

**ANNEXE IV :** Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

**ANNEXE V :** Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC

## ANNEXE I

### MODALITES DE PRESCRIPTION DANS LE CPC

#### **Avant d'initier un traitement par PEGASYS dans le CPC, le médecin prescripteur :**

- prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription de PEGASYS dans ce cadre,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament, ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (voir Annexe III),
- mentionne sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

## ANNEXE II

### ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE PEGASYS DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE, POLYGLOBULIE VRAIE, MYELOFIBROSE PRIMITIVE

#### Rationnel

#### 1. Traitement de la polyglobulie vraie et de la thrombocytémie essentielle par PEGASYS

##### a. La polyglobulie vraie

La polyglobulie vraie ou maladie de Vaquez est caractérisée par une production anormale des globules rouges morphologiquement normaux, des globules blancs et des plaquettes pouvant évoluer vers une myélofibrose, leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique. La majorité des patients présente une mutation dans le gène codant l'enzyme JAK2.<sup>4</sup> La polyglobulie vraie, bien que souvent asymptomatique, est associée à une hyperviscosité sanguine entraînant un risque accru de thrombose et de saignements. Sa prévalence est de 1 à 5 /10 000 (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), représentant 6 700 à 33 500 patients en France (données de l'INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2020).

Il existe une stratification du risque thromboembolique chez les patients atteints de la maladie de Vaquez. Les patients âgés de moins de 60 ans et sans antécédent de thrombose sont identifiés comme des patients atteints d'une maladie à faible risque thromboembolique. Les patients âgés de 60 et plus et/ou avec des antécédents de thrombose sont identifiés comme des patients atteints d'une maladie à haut risque thromboembolique<sup>3,5,6</sup>. Les saignées peuvent être instaurées en urgence au diagnostic chez les patients avec un taux d'hématocrite très élevé et présentant des signes cliniques d'hyperviscosité et, également comme traitement de maintenance à plus long-terme afin de garder l'hématocrite en dessous de 45% pour diminuer efficacement le risque d'évènement thrombotique<sup>4</sup>. Un traitement alternatif de 1<sup>ère</sup> ligne est également l'aspirine à faible dose afin de fluidifier le sang.<sup>5</sup>

Chez les patients présentant une maladie à haut risque thrombotique, un traitement cytoréducteur doit être considéré. En première ligne, le traitement de fond consiste en une thérapie antiplaquettaire à base d'hydroxyurée. La dose d'attaque est de 15 à 20 mg/kg/24 heures par voie orale en une seule prise<sup>7</sup>. La dose doit être ajustée pour garder l'hématocrite en dessous de 45% et le taux de plaquettes en dessous de 400 000/mm<sup>3</sup>. Cet objectif est atteint par la plupart des patients à des doses moyennes journalières de 500 à 1000 mg. Cependant, environ 10% des patients développent une résistance à l'hydroxyurée.<sup>4</sup> L'hydroxyurée présente un risque génotoxique potentiel qui contre-indique toute conception en cours de traitement pour l'homme et la femme.<sup>7</sup> De plus, des patients ayant reçu ou recevant l'hydroxyurée sur de longues durées ont présenté une leucémie secondaire, sans lien établi avec le traitement par l'hydroxyurée ou la maladie primitive elle-même, ou encore un cancer cutané.<sup>7</sup> Les patients les plus jeunes, pouvant avoir une exposition plus longue à l'hydroxyurée, ont potentiellement un risque cancérigène accru.<sup>4</sup> L'hydroxyurée reste le traitement de référence des patients âgés de plus de 60 ans ou à risque élevée de thrombose.<sup>8</sup>

En deuxième ligne, le ruxolitinib est indiqué en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée à la dose de 10 mg / 2 fois par jour, par voie orale.<sup>9</sup>

Les recommandations européennes de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*)<sup>5</sup> de 2015 et de l'ELN (*European LeukemiaNet*) de 2011<sup>10</sup> et 2018<sup>11</sup> citent parmi les options de traitement, lorsqu'un traitement cytoréducteur doit être instauré, l'interféron alfa (y compris sa forme pegylée<sup>10,11</sup> pour les recommandations ELN) en traitement de première et de deuxième ligne, particulièrement pour les patients de moins de 60 ans ou lorsqu'un projet de grossesse est envisagé. Les recommandations américaines NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2022<sup>3</sup> citent spécifiquement le peginterféron alfa-2a, parmi les options de traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, pour les patients atteints de polyglobulie vraie de risque élevé, notamment pour les patients plus jeunes, les patientes enceintes nécessitant un traitement cytoréducteur ou les patients en échec après hydroxyurée. Ces recommandations se basent sur une expérience clinique acquise depuis 2006 (date de publication).<sup>12</sup>

## b. La thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une production anormalement élevée du nombre de plaquettes et une prolifération de grands mégacaryocytes matures avec noyau hyperlobé.<sup>6</sup> La maladie a été associée à des mutations génétiques 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>6</sup> La thrombocytémie essentielle entraîne un risque accru de thrombose et d'hémorragie. Sa prévalence est de 1 à 5 /10 000 (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), représentant 6 700 à 33 500 patients en France (données de l'INSEE au 1er janvier 2020).

Le score pronostique de thrombose IPSET-thrombose<sup>13</sup> a identifié quatre catégories de risque sur la base de trois variables indésirables (antécédents de thrombose, âge > 60 ans et JAK2V617F) : très faible (aucun signe indésirable), faible (présence de la mutation JAK2V617F), intermédiaire (âge > 60 ans) et élevé (présence d'antécédents de thrombose ou présence à la fois d'un âge avancé et de la mutation JAK2V617F).

En l'absence de symptôme, aucun traitement n'est requis. Selon les recommandations de ELN en 2018<sup>11</sup>, les patients atteints d'une maladie de faible risque ou de risque intermédiaire doivent recevoir de l'aspirine à faible dose lorsqu'ils sont âgés de 60 ans ou plus, ou lorsqu'ils présentent des facteurs de risque cardiovasculaires incontrôlés ou la mutation JAK2. La prise quotidienne d'aspirine à faible dose, 81 mg, est suffisante pour diminuer le risque de thrombose.<sup>3,10</sup>

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle de risque élevé recommandé par l'ELN (*European LeukemiaNet*)<sup>11</sup> en 2018 est l'hydroxyurée, à la même posologie que pour le traitement de la polyglobulie vraie, et l'interféron alfa recombinant. Aucun consensus n'a pu être établi pour l'anagrelide en traitement de première intention. En deuxième ligne après hydroxyurée, l'ELN recommande l'anagrelide ou l'interféron alfa recombinant.<sup>11</sup>

L'ESMO en 2015 cite également parmi les options de traitement l'utilisation de l'interféron alfa en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle de risque élevé.<sup>5</sup> Les recommandations américaines NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2022<sup>3</sup> citent spécifiquement le peginterféron alfa-2a, parmi les options de traitement de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</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 hydroxyurée. L'ELN recommande depuis 2011 l'utilisation de l'interféron alfa pour les patientes avec une grossesse à risque en cas de numération plaquettaire supérieure à 1500.10<sup>9</sup>/L.<sup>10</sup> Les recommandations se basent sur une expérience clinique dans la thrombocytémie essentielle débutée en 2008 (date de publication).<sup>14</sup>

## c. Données d'efficacité clinique et de tolérance

### i. Etude de phase II MPD-111

Cette étude de phase II, ouverte, à un bras, a évalué l'efficacité du peginterféron alfa-2a chez 65 patients atteints de thrombocytémie essentielle et de 50 patients atteints de polyglobulie vraie. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète ou partielle à 12 mois selon les critères de l'ELN (réponse complète définie par une correction complète de la numération des plaquettes [ $< 400.10^9/L$ ], de l'hématocrite [ $< 45\%$  sans phlébotomie], de la numération des leucocytes [ $< 10.10^9/L$ ], résolution de la splénomégalie et résolution complète des symptômes liés à la maladie). Les critères d'évaluation secondaires incluaient notamment la tolérance du traitement par peginterféron alfa-2a.<sup>15</sup>

Les critères d'inclusion principaux étaient des patients avec un diagnostic de thrombocytémie essentielle ou de polyglobulie vraie, résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, un antécédent de saignement (thrombocytémie essentielle, uniquement) et présentant des caractéristiques dites 'à haut risque' (notamment, antécédent de thrombose, âge > 60 ans, numération plaquettaire  $< 1500.10^9/L$  pour la thrombocytémie essentielle /  $< 1000.10^9/L$  pour la polyglobulie vraie et des symptômes de déficience vasculaire). Sur les 115 patients, 71 (61,7%) avaient plus de 60 ans, 37 (32,5%) étaient résistants à l'hydroxyurée et 77 (67,5%) étaient intolérants.

Les patients ont reçu, par voie sous-cutanée, une dose initiale de 45 µg de peginterféron alfa-2a chaque semaine, augmentée de 45 µg chaque mois jusqu'à la dose maximale hebdomadaire de 180 µg. Une augmentation de dose mensuelle est proposée lorsque les critères de rémission complète et la survenue de toxicité dose-limitante n'ont pas été atteints.

Sur les 12 premiers mois de l'étude, la dose moyenne reçue était de 102,7 µg / semaine pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle et de 128,7 µg / semaine pour les patients atteints de polyglobulie vraie. Le traitement par peginterféron alfa-2a a été associé à un taux de réponse globale de 69,2% (Intervalle de confiance à 95% : 56,6-80,0%) chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle et de 60% (intervalle de confiance à 95% : 45,2-73,6%) chez les patients atteints de polyglobulie vraie, tous deux significativement différent de l'hypothèse nulle ( $p < 0,001$ ). Les données d'efficacité à 12 et 24 mois sont présentées dans le tableau ci-après dans la population en intention de traiter.

Etude de phase II MPD-111 N (%)	Réponse à 12 mois	Réponse à 24 mois*	Meilleure réponse
<b>Réponse complète</b>			
Thrombocytémie essentielle (n=65)	28 (43,1%)	17 (34,0%)	34 (52,3%)
Polyglobulie vraie (n=50)	11 (22,0%)	14 (32,6%)	20 (40,0%)
<b>Total (n=115)</b>	<b>39 (33,9%)</b>	<b>31 (33,3%)</b>	<b>54 (47,0%)</b>
<b>Réponse partielle</b>			
Thrombocytémie essentielle (n=65)	17 (26,2%)	10 (20,0%)	12 (18,5%)
Polyglobulie vraie (n=50)	19 (38,0%)	9 (20,9%)	12 (24,0%)
<b>Total (n=115)</b>	<b>36 (31,3%)</b>	<b>19 (20,4%)</b>	<b>24 (20,9%)</b>
<b>Non répondeur</b>			
Thrombocytémie essentielle (n=65)	20 (30,8%)	23 (46,0%)	19 (29,2%)
Polyglobulie vraie (n=50)	20 (40,0%)	20 (46,5%)	18 (36,0%)
<b>Total (n=115)</b>	<b>40 (34,8%)</b>	<b>43 (46,2%)</b>	<b>37 (32,2%)</b>
<b>Taux de réponse globale</b>			
Thrombocytémie essentielle (n=65)	45 (69,2%)**	27 (54,0%)	46 (70,8%)
Polyglobulie vraie (n=50)	30 (60,0%)***	26 (53,5%)	32 (64,0%)
<b>Total (n=115)</b>	<b>75 (65,2%)</b>	<b>50 (53,8%)</b>	<b>78 (67,8%)</b>

\*A 24 mois, n=50 dans le bras thrombocytémie essentielle et n=43 dans le bras polyglobulie vraie

\*\* Différence significative de l'hypothèse nulle de 35% ( $z=5,79$  ;  $p < 0,001$ )

\*\*\* Différence significative de l'hypothèse nulle de 35% ( $z=3,71$  ;  $p < 0,001$ )

Le taux de meilleure réponse objective sur l'ensemble de l'étude a été de 70,8% (Intervalle de confiance à 95% : 58,2-81,4) pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle et de 64,0% (Intervalle de confiance à 95% : 49,2-77,1) pour les patients atteints de polyglobulie vraie. 96,2% des réponses cliniques ont été atteintes dans les 12 premiers de traitement.

Les taux de réponse complète étaient significativement plus élevés pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle et porteurs de mutations sur le gène *CALR* par rapport aux patients non porteurs de cette mutation (56,5% vs 28,0% ;  $p=0,01$ ).

Sur les 115 patients traités, 72% ont reçu le traitement sur au moins 12 mois et 13,9% ont interrompu le traitement à cause d'effets indésirables. 90,4% des patients ont rapportés au moins un effet indésirable de tout grade.

Les effets indésirables hématologiques de tout grade les plus fréquents étaient l'anémie et la lymphocytopénie. Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment rapportés incluaient notamment la fatigue, la diarrhée, des nausées, des céphalées et des réactions au site d'injection.

## ii. Etude de phase II PV NORD 1

Cette étude française, non randomisée, de phase II, a évalué l'efficacité et la tolérance du peginterféron alfa-2a chez 37 patients atteints de polyglobulie vraie. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse hématologique à 12 mois (réponse complète définie par une numération des plaquettes  $< 400.10^9/L$ , un hémocrite  $< 45\%$  chez les hommes et  $< 42\%$  chez les femmes sans phlébotomie, une numération des leucocytes  $< 10.10^9/L$  et une absence de splénomégalie. Les critères d'évaluation secondaires incluaient notamment la tolérance du traitement par peginterféron alfa-2a.

Les critères d'inclusion principaux étaient des patients atteints de polyglobulie essentielle âgés de 15 à 65 ans, non précédemment traités ou traités uniquement par des phlébotomies ou par traitement cytoréducteur pour moins de 2 ans. Pour les patients recevant de l'hydroxyurée, celui-ci a été arrêté 2 semaines avant le début de traitement par peginterféron alfa-2a.<sup>14</sup>

Les patients ont reçu une dose initiale hebdomadaire de 90 µg de peginterféron alfa-2a pour 2 semaines suivi d'une escalade de dose à 135 µg / semaine ou 180 µg / semaine en cas d'absence de réponse hématologique.

La dose médiane cumulée de peginterféron alfa-2a reçue sur 12 mois a été de 109 µg par semaine (Q1-Q3, 90-135 µg / semaine). A 12 mois de traitement et après un suivi médian de 31,4 mois, tous les patients ont répondu au peginterféron alfa-2a avec 94,6% (n=35) des patients en réponse complète et 5,4% (n=2) en réponse partielle. L'évolution des paramètres hématologiques au cours du traitement par peginterféron alfa-2a est présentée dans le tableau ci-après.

Evolution des paramètres hématologiques sur 30 mois de traitement par peginterféron alfa-2a									
Nombre de patients avec	Durée du traitement par peginterféron alfa-2a (mois)								
	0 mois (n=37)	1 mois (n=37)	2 mois (n=37)	3 mois (n=37)	6 mois (n=35)	12 mois (n=34)	18 mois (n=31)	24 mois (n=28)	30 mois (n=25)
-Phlébotomie	25*	3	1	1	0	0	1	1	1
-Thrombocytose	31	21	13	5	2	1	0	0	0
-Leucocytose	18	2	2	0	0	0	0	0	0
-Splénomégalie	13**	12	10	10	2	1	0	0	0

\* Inclus 20 patients traités par phlébotomie uniquement avant l'inclusion et 5 patients nouvellement diagnostiqués ayant été traités par phlébotomies avant l'initiation du peginterféron alfa-2a

\*\* Splénomégalie par échographie uniquement (n=6) ou examen clinique (n=7)

Des effets indésirables de tout grade ont été rapportés par 89% des patients au cours des 12 premiers mois de traitement. L'incidence des effets indésirables a légèrement diminué au cours du temps passant de 64,9% au premier mois de traitement à 50,0% à 12 mois. Sur la durée totale de l'étude de 30 mois, 9 patients (24,3%) ont interrompu le traitement pour toxicité.

### iii. Etude de phase III MPD-RC 112

Cette étude internationale, ouverte, randomisée 1:1, a comparé l'efficacité du traitement par peginterféron alfa-2a à l'hydroxyurée chez 81 patients atteints de thrombocytémie essentielle et 87 patients atteints de polyglobulie vraie de risque élevé. Le critère principal d'évaluation était la comparaison des taux de réponse complète hématologique selon les critères de l'ELN (réponse complète définie par une correction complète de la numération des plaquettes [ $<400.10^9/L$ ], de l'hématocrite [ $<45\%$  sans phlébotomie], de la numération des leucocytes [ $<10.10^9/L$ ], résolution de la splénomégalie et résolution complète des symptômes liés à la maladie) à 12 mois de traitement. Les critères secondaires incluaient la comparaison de la tolérance et des taux de réponse partielle hématologique associés aux deux traitements.

Les critères d'inclusion principaux comprenaient des patients avec un diagnostic de moins de 5 ans de thrombocytémie essentielle ou de polyglobulie vraie, non précédemment traités (ou  $< 3$  mois d'hydroxyurée) présentant au moins une des caractéristiques suivantes associées à un risque élevé : âge  $\geq 60$  ans, antécédent de thrombose ou d'hémorragie pour les patients atteints de thrombocytémie essentielle, d'érythromélagie ou de migraine, splénomégalie  $> 5$  cm, taux de plaquettes  $> 1000.10^9/L$  en cas de polyglobulie vraie ou  $> 1500.10^9/L$  en cas de thrombocytémie essentielle, un diabète ou une hypertension nécessitant un traitement.<sup>16</sup>

Les patients ont reçu le 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 ou l'hydroxyurée à 500 mg / deux fois par jour. Le dernier patient a reçu au plus 12 mois de traitement, les premiers patients ont jusqu'à 64 mois de traitement.

Sur les 12 premiers mois de l'étude, la dose médiane hebdomadaire reçue était de 89,4 µg pour le peginterféron alfa-2a et de 6708 µg pour l'hydroxyurée. Les taux de réponse à 12, 24 et 36 mois sont présentés dans le tableau ci-après.

Etude de phase III MPD-112	Réponse à 12 mois		Réponse à 24 mois		Réponse à 36 mois	
	PEG (n=82)	HU (n=86)	PEG (n=52)	HU (n=54)	PEG (n=27)	HU (n=30)
<b>N (%)</b>						
<b>Réponse complète</b>	<b>29 (35%)</b>	<b>32 (37%)</b>	<b>15 (28,8%)</b>	<b>11 (20%)</b>	<b>9 (33%)</b>	<b>5 (17%)</b>
Thrombocytémie essentielle	17 (44%)	19 (45%)	9 (37,5%)	6 (25%)	4 (40%)	2 (17%)
Polyglobulie vraie	12 (28%)	13 (30%)	7 (25,0%)	5 (17%)	5 (29%)	3 (17%)
<b>Réponse globale</b>	<b>64 (78%)</b>	<b>60 (70%)</b>	<b>31 (59,6%)*</b>	<b>22 (41%)*</b>	<b>16 (59%)</b>	<b>14 (47%)</b>
Thrombocytémie essentielle	27 (69%)	30 (71%)	14 (58,3%)	8 (33%)	6 (60%)	4 (33%)
Polyglobulie vraie	37 (68%)	30 (68%)	17 (60,7%)	14 (47%)	10 (59%)	10 (56%)

PEG, Pegasys ; HU, hydroxyurée ; réponse globale = réponse complète + réponse partielle

\* $p=0,045$

Le taux de réponse globale à 24 mois a été significativement supérieur dans le bras peginterféron alfa-2a comparé au bras hydroxyurée dans la population globale de l'étude ( $p=0,045$ ).

Les arrêts de traitement pour fin d'étude ont concerné 56% des patients (n=94), après un temps médian de 25,4 mois (Intervalle de confiance à 95 % : 23,1-29,7).

Sur les 168 patients, 162 (96%) ont eu une évaluation de la tolérance (bras hydroxyurée, n=80 ; bras peginterféron alfa-2a, n=82). Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés par 60 (37%) patients (bras hydroxyurée, n=22 [28%] et bras peginterféron alfa-2a, n=38 [46%] ;  $z=2,48$ ,  $p=0,01$ ). Les événements indésirables liés au peginterféron alfa-2a étaient fréquents (symptômes grippaux, réactions au site d'injection, neuropathies périphériques sensorielles, troubles de la vue). Des dépressions de grade 1/2 ont été rapportées par 15% des patients recevant le peginterféron alfa-2a contre 3 % des patients recevant l'hydroxyurée. Les mucosites et l'anorexie étaient significativement plus fréquentes dans le bras hydroxyurée alors que la leucopénie, les symptômes grippaux, les réactions au site d'injection, les augmentations des transaminases hépatiques ASAT et la dépression étaient plus fréquents dans le bras peginterféron alfa-2a. De plus, l'hypertension, la fatigue et la lymphopénie étaient plus fréquemment rapportées dans le bras peginterféron alfa-2a.

#### iv. Etude rétrospective sur le traitement par interféron (toute formulation) à long terme dans la polyglobulie vraie

Cette étude rétrospective a comparé la survie sans myélofibrose et la survie globale à long terme chez 470 patients atteints de polyglobulie vraie traités par interféron alfa recombinant (interféron alfa-2a recombinant, interféron alfa-2b recombinant et peginterféron alfa-2a recombinant) ou hydroxyurée ou par phlébotomie ou autres traitements cytoréducteurs. Les patients ont été classés selon le premier traitement cytoréducteur reçu pendant une période d'au moins un an.

L'âge médian des patients au diagnostic était de 54 ans (intervalle 20-94) et 44% d'entre eux étaient à haut-risque selon les critères de l'ELN (âge 60 ans et plus au diagnostic, et antécédent de thrombose au diagnostic). Le traitement initial était l'interféron alfa recombinant pour 93 patients (20%), l'hydroxyurée pour 189 patients (40%), la phlébotomie pour 133 patients (28%) ou d'autres traitements cytoréducteurs pour 55 patients (12%).<sup>17</sup> Les indications pour initier un traitement cytoréducteur (si précisées) chez les patients de faible risque, incluaient la survenue de thrombose, un âge supérieur à 60 ans, une thrombocytose, une leucocytose, une splénomégalie et une fréquence élevée de phlébotomie.

Le temps de suivi médian était de 10 ans. Les résultats d'efficacité montrent que le traitement par interféron alfa recombinant a permis de prévenir de l'évolution de la maladie vers la myélofibrose et de prolonger la survie des patients dans cette étude monocentrique (Tableau ci-après).

	Groupe de traitement			
	Interféron alfa recombinant	Hydroxyurée	Phlébotomie	<i>p</i>
<b>Patients à faible risque, n (%)</b>	<b>71 (76%)</b>	<b>84 (44%)</b>	<b>77 (58%)</b>	<0,001
Survie sans myélofibrose à 20 ans, %	84%	65%	55%	<0,001
Survie globale à 20 ans, %	100%	85%	80%	0,44
<b>Patients à haut risque, n (%)</b>	<b>22 (24%)</b>	<b>105 (56%)</b>	<b>56 (42%)</b>	<0,001
Survie sans myélofibrose à 20 ans, %	89%	41%	36%	0,19
Survie globale à 20 ans, %	66%	40%	14%	0,016

Dans l'analyse multivariée, une exposition plus longue à l'interféron alfa recombinant a été associée à un risque plus faible d'évolution vers une myélofibrose (HR : 0,91,  $p < 0,001$ ) et à une mortalité plus faible (HR : 0,94,  $p = 0,012$ ).

Sur les 199 patients traités par interféron alfa recombinant à n'importe quel moment de leur prise en charge, 25 (13%) ont interrompu leur traitement à cause d'une toxicité, sur un suivi de 1137 patient-années (taux d'interruption de traitement de 2,2 pour 100 patient-années). Les toxicités limitant le traitement par interféron étaient des symptômes musculosquelettiques et constitutionnels.

## 2. Traitement de la myélofibrose primitive de faible risque par PEGASYS

### a. La myélofibrose primitive

La myélofibrose primitive se caractérise par une expansion clonale de cellules souches de la moelle osseuse qui vont stimuler la sécrétion excessive de collagène par les fibroblastes et une splénomégalie myéloïde (hématopoïèse extramédullaire) associée à la présence de globules rouges nucléés.<sup>18</sup> Une mutation dans le gène codant l'enzyme JAK2 est fréquemment retrouvée mais des mutations dans les gènes codant la calréticuline (CALR) et le récepteur de la thrombopoïétine (MPL) peuvent être également retrouvées.<sup>18</sup> La myélofibrose primitive est souvent asymptomatique ; une altération de l'état général peut être observée tardivement. Néanmoins, 30% des patients évolueront rapidement vers une leucémie aiguë. Sa prévalence est de 1 à 9 / 100 000 (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), représentant 670 à 6035 patients en France.

La mise en place d'une stratégie thérapeutique doit être basée selon la stratification du risque vasculaire du patient. L'ELN recommande depuis 2011 l'utilisation du score IPSS (International Prognostic Scoring System) au diagnostic et sa version dynamique DIPSS (dynamic IPSS) pour évaluer l'évolution de la maladie (voir tableau ci-après).<sup>10,11</sup>

Stratification du risque de la myélofibrose primitive				
Modèle pronostique	Score IPSS		Score DIPSS	
Facteurs de risque	Pondération	Groupe de risque	Pondération	Groupe de risque
Age > 65 ans	1 point	Faible risque : 0 point Risque intermédiaire-1 : 1 point Risque intermédiaire-2 : 2 points Risque élevé : ≥ 3 points	1 point	Faible risque : 0 point Risque intermédiaire-1 : 1-2 points Risque intermédiaire-2 : 3-4 points Risque élevé : 4-6 points
Symptômes constitutionnels	1 point		1 point	
Hémoglobine < 10 g/dL	1 point		2 points	
Numération leucocytaire > 25.10 <sup>9</sup> /L	1 point		1 point	
Blaste circulant ≥ 1 %	1 point		1 point	

Il n'existe pas de traitement curatif excepté la greffe de cellules souches allogéniques, proposée aux patients atteints de myélofibrose primitive de risque intermédiaire-2 à élevé.<sup>5,11</sup>

Pour les patients de faible risque ou de risque intermédiaire-1, le traitement est essentiellement palliatif et est guidé par les symptômes prédominants, la présence d'une anémie ou d'une splénomégalie.<sup>5,11</sup>

En cas de leucocytose ou de thrombocytose, le traitement de première ligne recommandée par l'ELN (*European LeukemiaNet*) en 2018 est l'hydroxyurée (hors indication, en France).<sup>7</sup>

En cas de splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, le traitement de première intention est l'inhibiteur de JAK (janus kinase) ruxolitinib.<sup>11</sup> Ce traitement est néanmoins associé à une thrombocytopénie et à une aggravation de l'anémie.<sup>5</sup>

En cas d'anémie associée à la myélofibrose, l'ELN en 2018 n'a pas pu se positionner sur le traitement optimal à adopter. Le choix du traitement doit être basé sur le profil de tolérance et la balance bénéfique / risque pour le patient.

Les traitements androgéniques doivent être évités pour les patients avec une maladie concomitante au niveau de la prostate ou du foie.

Le thalidomide et ses analogues doivent être évités pour les patients avec une neuropathie périphérique de grade 2. L'efficacité de l'érythropoïétine est très limitée pour les patients ayant des transfusions sanguines. Le lénalidomide est indiqué en cas de présence de la mutation del(5q31).

La splénectomie est une option pour les patients avec une splénomégalie progressive et symptomatique, résistant notamment à l'hydroxyurée, au ruxolitinib ou à d'autres traitements en développement.<sup>11</sup>

L'ELN recommande depuis 2011 l'utilisation de l'interféron alfa pour les patientes avec une grossesse à risque en cas de numération plaquettaire supérieure à 1500.10<sup>9</sup>/L.<sup>10</sup>

Les recommandations américaines NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) de 2022 proposent en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients atteints de myélofibrose primitive de faible risque (selon le score de stratification MIPSS-70+ Version 2.0<sup>3,18</sup> - voir tableau ci-après) et symptomatiques, le peginterféron alfa-2a, le ruxolitinib ou l'hydroxyurée, si une cytoréduction peut être bénéfique.<sup>3</sup> Pour le peginterféron alfa-2a, les recommandations sont basées sur une expérience clinique acquise depuis 2009 (date de publication).<sup>19</sup>

Score MIPSS-70+ version 2.0 (mutation and karyotype-enhanced IPSS)	
Variable pronostique	Points
Anémie sévère (hémoglobine chez la femme < 8 g/dL et chez l'homme < 9g/dL)	2
Anémie modérée (hémoglobine chez la femme 8-9,9 g/dL et chez l'homme 9-10,9 g/dL)	1
Blastes circulants ≥ 2 %	1
Symptômes constitutionnels	2
Absence de mutation de <i>CALR</i> de type 1*	2
Mutations à haut risque moléculaire**	2
≥ 2 mutations à haut risque moléculaire	3
Caryotype défavorable***	3
Caryotype à très haut risque****	4
Groupe de risque	
Groupe de risque	Points
Très faible	0
Faible	1-2
Intermédiaire	3-4
Elevé	5-8
Très élevé	≥ 9

\* Mutations de *CALR* type 1 : c.1092\_1143del et p.L367fs\*46

\*\* Présence de mutation sur au moins un des gènes suivants : *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1* Q157 ou *IDH1/2*

\*\*\* Caryotype défavorable : +8, -7/7q, i(17q), -5/5q, 12p-, inv3, réarrangement 11q23

\*\*\*\* Caryotype à très haut risque - anomalie unique ou multiple : -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 ou autres trisomies autosomales n'incluant pas +8/+9

#### b. Données d'efficacité clinique et de tolérance de l'étude de phase II FIM

L'étude FIM (*French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms*) menée en France et en Belgique a évalué le traitement par peginterféron alfa-2a chez 62 patients atteints de myélofibrose (myélofibrose primitive, n=29 [46,8%] ; myélofibrose secondaire, n=33 [53,2%]). Le critère principal était l'efficacité du traitement par peginterféron alpha-2a en évaluant la présence / absence de splénomégalie et la normalisation de la formulation sanguine. Les critères d'évaluation secondaires étaient le taux de survie des patients traités sur 5 ans et la tolérance.<sup>20</sup>

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de plus de 18 ans, atteints d'une myélofibrose primitive ou secondaire pour laquelle un traitement par peginterféron alpha-2a était prescrit. 14,7% des patients présentaient un score IPSS de faible risque, 27,9% un IPSS intermédiaire -1, 36,1% un IPSS intermédiaire-2, 21,3%, un IPSS de risque élevé. La plupart des patients étaient traités précédemment (42 sur 62 patients, 67,7%), majoritairement par l'hydroxyurée (n=40) et le pipobroman (n=16).

Les patients ont reçu une dose initiale moyenne de 107 µg / semaine, puis des doses moyennes de peginterféron alfa-2a de 90 µg / semaine sur 12 mois et de 74 µg / semaine sur 24 mois.

Les réponses au traitement par peginterféron alfa-2a pour l'ensemble des patients de l'étude (myélofibrose primitive / secondaire de faible risque à risque élevé) sont présentés dans le tableau ci-après.

Paramètre, n (%)	Avant traitement par Pegasys	Patients répondeurs	Réponse complète	Temps jusqu'à meilleure réponse
<b>Splénomégalie</b>	N=43	20 (46,5%)	10 (50%)	9 mois
<b>Symptômes</b>	N=28	23 (82,1%)	23 (100%)	6,3 mois
<b>Leucocytes</b>				
<b>Patients avec anomalies</b>	N=37	27 (73%)	27 (100%)	
<b>Leucopénie</b>	N=5	5 (100%)	5 (100%)	4,2 mois
<b>Leucocytose</b>	N=32	22 (68,8%)	22 (100%)	5,7 mois
<b>Plaquettes</b>				
<b>Patients avec anomalies</b>	N=37	29 (78,4%)	26 (89,7%)	
<b>Thrombocytopénie</b>	N=8	5 (62,5%)	2 (40%)	4,5 mois
<b>Thrombocytose</b>	N=29	24 (82,8%)	24 (100%)	4,4 mois
<b>Hémoglobine</b>				
<b>Patients avec hémoglobine &lt; 100 g/L</b>	N=25	18* (72%)	16 (89%)	7,1 mois
<b>Dépendance à la transfusion</b>	N=13	5 (38,5%)	5 (100%)	6 mois

\* 9 patients ont reçu le peginterféron alfa-2a seul et 9 patients ont reçu le peginterféron alfa-2a associé à l'érythropoïétine

Le traitement était relativement bien toléré en termes de complications neurologiques et psychiatriques avec seulement 5/62 (8%) des patients ayant arrêté le traitement pour ce motif. L'effet indésirable hématologique le plus fréquent était la cytopénie associée à un arrêt de traitement pour 3 patients. La majorité des effets indésirables hématologiques était de grade 1 ou 2, principalement l'anémie et / ou la thrombocytopénie.

Les résultats de survie globale à long terme sur la population de l'étude FIM ont été publiés.<sup>21</sup> La durée médiane de suivi après initiation du traitement par peginterféron alfa-2a était de 58 mois (intervalle, 9-107). La durée médiane de traitement par peginterféron alfa-2a était de 39 mois (intervalle, 6-107).

Au moment de l'analyse, 30/62 patients (48,7%) étaient toujours en vie. La survie globale médiane était de 7,4 ans depuis le diagnostic de la myélofibrose. Le taux de survie global à 5 ans était de 69,4% depuis le diagnostic de la maladie et de 54,8% depuis l'initiation du peginterféron alfa-2a. La durée de traitement par peginterféron alfa-2a a eu un effet significatif sur la survie globale : les patients ayant reçu le peginterféron pendant moins de 2 ans avaient une survie globale de 30 mois, alors que celle-ci était de 70 mois pour les patients traités pendant plus de 2 ans ( $p < 0,0001$ ).

Les patients traités par peginterféron alfa-2a ayant une maladie de faible risque avaient une survie globale significativement plus longue comparé aux patients ayant une maladie de risque plus élevé selon le score DPISS ( $p=0,027$ ) ou le score de Lille ( $p=0,007$  ; voir tableau ci-après).

Survie globale médiane depuis le diagnostic des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire, traités par peginterféron alfa-2a par groupe de risque calculé selon le score DPISS et le score de Lille		
	Score DPISS	
- Risque faible	- Non atteinte	$p=0,027$
- Risque intermédiaire-1	- 8,9 ans	
- Risque intermédiaire-2	- 5,4 ans	
- Risque élevé	- 4,5 ans	
	Score de Lille*	
- Risque faible	- 8,9 ans	$p=0,007$
- Risque intermédiaire	- 5,4 ans	
- Risque élevé	- 4,5 ans	

\* Score de Lille – Facteurs de risque : hémoglobine < 10g/dL ; leucocytes < 4000/mm<sup>3</sup> ou > 30000/m<sup>3</sup>. Faible = 0 facteur de risque ; intermédiaire = 1 facteur de risque ; élevé = 2 facteurs de risque

Aucune différence significative de survie globale n'a été observée pour les patients atteints de myélofibrose primitive comparé aux patients atteints de myélofibrose secondaire (survie globale : 7,4 ans vs 7 ans ;  $p=0,82$ ).

- c. Données d'efficacité et de tolérance d'une étude phase II évaluant l'interféron alfa recombinant (peginterféron alfa-2a et interféron alfa-2b recombinant) dans la myélofibrose primitive ou secondaire de faible risque à risque intermédiaire-1

Cette étude de phase II monocentrique, menée aux Etats-Unis, a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par interféron alfa recombinant chez 30 patients atteints de myélofibrose primitive (n= 21) ou secondaire (n=9) de faible risque à risque intermédiaire-1. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse au traitement en fonction du statut mutationnel et de facteurs pronostiques de la maladie.<sup>22</sup>

Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une myélofibrose primitive ou secondaire de faible risque (n=22 [73%]) à risque intermédiaire-1 (n=8 [27%]) selon le score DFISS. L'âge médian au diagnostic était de 58 ans (intervalle, 34-72). La durée médiane de la maladie avant initiation du traitement de l'étude était de 1,9 ans.

Les patients ont reçu l'interféron alfa-2b (n=18) recombinant, le peginterféron alfa-2a (n=7) ou l'interféron alfa-2b recombinant suivi deux ans plus tard du peginterféron alfa-2a (n=5) selon la couverture d'assurance santé ou le choix du patient.

Au moment de l'analyse, la durée médiane du traitement était de 5,6 ans. Au global, 72% (22/30) des patients ont répondu au traitement ou ont eu une stabilisation de maladie. Les taux de réponse, selon les critères définis par l'ELN en 2013,<sup>1</sup> par groupe de risque sont présentés dans le tableau ci-après.

Groupe de risque (DFISS)	Réponse : nombre de patients (%)						
	Total	Réponse complète	Réponse partielle	Amélioration clinique	Maladie stable	Progression de la maladie	Décès
Faible	22 (73%)	1 (3%)	8 (27%)	2 (6%)	4 (13%)	4 (13%)*	3 (10%)
Intermédiaire-1	8 (27%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
Total	30 (100%)	2 (6%)	9 (30%)	4 (13%)	7 (23%)	4 (13%)	4 (13%)

\* 3 patients ont eu une progression de la maladie, 1 patient a eu une rechute (splénomégalie)

Au global, les 18 patients ayant une rate mesurant moins de 4 cm (60%) avaient une meilleure réponse au traitement (réponse complète, n=2 ; réponse partielle, n=9 ; amélioration clinique, n=4, maladie stable, n=1 ; progression de la maladie, n=1 ; décès, n=1) que ceux avec une splénomégalie significative. Les données selon le statut mutationnel ne sont pas exploitables au vu du faible effectif de l'étude.

Les effets indésirables rapportées étaient principalement d'intensité légère, de grade 1 ou 2, liés à la dose et ont pu être atténués par une réduction de dose. Ils incluaient la dépression légère, la sécheresse cutanée, la toux, les myalgies, la fatigue et l'asthénie. Les effets myélosuppresseurs du traitement étaient modérés. Dix-sept patients ont eu une augmentation de l'anémie (13 de grade 1 et 4 de grade 2) et 2 patients ont développé une thrombocytopenie de grade 3-4. Pour ces patients, la dose d'interféron a été réduite temporairement ou le traitement a été interrompu jusqu'à résolution des cytopénies. Un patient a développé une hyperthyroïdie et le traitement a été arrêté.

- d. Etude danoise de phase II COMBI dans le traitement de la myélofibrose de peginterféron alfa2a ou 2b en association au ruxolitinib

Cette étude internationale, à un bras, de phase II, a évalué l'efficacité de l'association de traitement peginterféron alfa et ruxolitinib chez 50 patients atteints de syndromes myéloprolifératifs dont 18 patients atteints de myélofibrose primitive (n=13) ou secondaire (n=5). Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète défini par la résolution des symptômes liés à la maladie et de l'hépatosplénomégalie, et la normalisation de l'hémogramme. L'amélioration clinique était définie par une réponse relative à l'anémie ou aux symptômes de la maladie. Les critères secondaires incluaient la qualité de vie et les résultats selon le statut mutationnel JAK2 V617F.

Les critères d'inclusion principaux comprenaient des patients âgés de plus de 18 ans avec un diagnostic de myélofibrose selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2008 et une maladie active définie par un des critères suivants : besoin de phlébotomie, une numération des leucocytes  $\geq 10.10^9 / L$ , une numération plaquettaire  $\geq 400.10^9 / L$ , présence de symptômes constitutionnels, prurit, splénomégalie symptomatique et antécédents de thrombose. Sur les 18 patients atteints de myélofibrose, 6 patients (33%) étaient atteints d'une myélofibrose de faible risque, 9 (50%) de risque intermédiaire-1, 3 (17%) de risque intermédiaire-2, selon le score DFISS. Dix-sept (94%) patients avaient déjà été traités par peginterféron alfa-2a et 6 (33%) avaient déjà été traités par hydroxyurée.

Les patients ont reçu une association de traitement par interféron (peginterféron alfa-2a à 45 µg / semaine ou par peginterféron alfa-2b à 35 µg / semaine) et ruxolitinib à une dose de 5 à 20 mg, deux fois par jour, selon la numération plaquettaire.<sup>23,24</sup>

Les résultats d'efficacité après deux ans de traitement pour les patients atteints de myélofibrose sont présentés dans le tableau ci-après.

Résultats d'efficacité à 2 ans N (%)	Myélofibrose (N = 18) Peginterféron alfa 2a ou 2b + ruxolitinib
Réponse complète	5 (28%)
Réponse partielle	3 (17%)
Amélioration clinique	2 (11%)
Maladie stable	2 (11%)
Progression de la maladie	1 (6%)
Arrêt du traitement*	5 (28%)

\*1 patient a arrêté le traitement par peginterféron 2a et ruxolitinib, 1 patient a arrêté uniquement le traitement par peginterféron 2a

L'incidence cumulée de la rémission de la numération sanguine après 2 ans était de 0,73.

Sur les 18 patients atteints de myélofibrose, 12 ont terminé l'étude selon le protocole de l'étude. Sur ces 12 patients, 8 (67%) étaient en rémission dont 5 (42%) en réponse complète et 3 (25%) en réponse partielle. Deux patients (13%) avaient une amélioration clinique. Six patients (33%) ont arrêté le traitement par peginterféron alfa-2a et ruxolitinib dans les 2 ans de l'étude, un patient (6%) a arrêté uniquement la prise de peginterféron alfa-2a tout en continuant le ruxolitinib.

Les effets indésirables liés et non liés au traitement sont principalement survenus dans les 3 premiers mois de traitement et étaient principalement de grade 1 à 2. Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (grade 1-2 : 83,3% ; grade 3-4 : 33,3%), la leucopénie (uniquement de grade 1-2 : 38,9%) et la thrombocytopénie (uniquement de grade 1-2 : 16,7%). Les effets indésirables non hématologiques principalement rapportés étaient : la fatigue (grade 1-2 : 44,4% ; grade 3-4 : 5,6%), des infections des voies respiratoires supérieures (uniquement de grade 1-2 : 44,4%), des nausées, des douleurs articulaires et musculaires, des céphalées, des neuropathies sensorielles et des vertiges (uniquement de grade 1-2 : 27,8% chacun). Tous les effets indésirables liés au traitement étaient connus.

e. Méta-analyse sur le traitement par interféron (toute formulation) dans le traitement de la myélofibrose primitive et secondaire

Une méta-analyse portant sur 10 études (6 études de cohortes rétrospectives, une étude clinique de phase I et 3 études cliniques de phase 2) avec 141 patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire traités avec différentes formulations d'interféron a été menée. Sur l'ensemble des études cliniques analysées, le taux de réponse globale au traitement par interféron a été de 49,9 % (Intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 30,4-69,3%). Le taux d'interruption du traitement à cause d'événements indésirables était significativement plus élevé chez les patients recevant l'interféron non pégylé comparé au peginterféron (38,5% vs 0,5% par an ;  $p=0,032$ ).<sup>25</sup>

### 3. Références bibliographiques

1. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395-1398. doi:10.1182/blood-2013-03-488098
2. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-4781. doi:10.1182/blood-2013-01-478891
3. NCCN Guidelines : Myeloproliferative Neoplasms. Version 1.2022. NCCN. Accessed March 24, 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf)
4. Tremblay D, Mascarenhas J. Novel Therapies in Polycythemia Vera. *Curr Hematol Malign Rep*. 2020;15(2):133-140. doi:10.1007/s11899-020-00564-7
5. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v85-v99. doi:10.1093/annonc/mdv203
6. Bose P, Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719870052. doi:10.1177/2040620719870052
7. Résumé des caractéristiques du produit - HYDREA 500 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. Accessed June 21, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69700567&typedoc=R>
8. Orphanet: Polyglobulie de Vaquez. Accessed June 21, 2021. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=8747&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Polyglobulie-vraie&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie%20de%20Vaquez&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Polyglobulie-vraie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie%20de%20Vaquez&search=Disease_Search_Simple)
9. jakavi-epar-product-information\_fr.pdf. Accessed June 21, 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_fr.pdf)
10. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770. doi:10.1200/JCO.2010.31.8436
11. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1
12. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2006;108(6):2037-2040. doi:10.1182/blood-2006-03-009860
13. 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*. 2016;91(4):390-394. doi:10.1002/ajh.24293
14. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-3072. doi:10.1182/blood-2008-03-143537
15. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134(18):1498-1509. doi:10.1182/blood.2019000428
16. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A Randomized, Phase 3, Trial of Interferon- $\alpha$  versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Blood*. Published online January 10, 2022: [blood.2021012743](https://doi.org/10.1182/blood.2021012743). doi:10.1182/blood.2021012743

17. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia*. 2021;35(9):2592-2601. doi:10.1038/s41375-021-01183-8
18. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(1):145-162. doi:10.1002/ajh.26050
19. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, et al. PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM). *Br J Haematol*. 2009;146(2):223-225. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07745.x
20. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon  $\alpha$ -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol*. 2013;162(6):783-791. doi:10.1111/bjh.12459
21. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon- $\alpha$ 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica*. 2018;103(3):438-446. doi:10.3324/haematol.2017.181297
22. Silver RT, Barel AC, Lascu E, et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon- $\alpha$  (rIFN $\alpha$ ) treatment in early myelofibrosis. *Cancer*. 2017;123(14):2680-2687. doi:10.1002/cncr.30679
23. Sørensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon- $\alpha$ 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. *Haematologica*. 2020;105(9):2262-2272. doi:10.3324/haematol.2019.235648
24. Mikkelsen SU, Kjaer L, Bjørn ME, et al. Safety and efficacy of combination therapy of interferon- $\alpha$ 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis. *Cancer Med*. 2018;7(8):3571-3581. doi:10.1002/cam4.1619
25. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, et al. Interferon Therapy in Myelofibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(10):e712-e723. doi:10.1016/j.clml.2020.05.018

## ANNEXE III

### Note d'information destinée aux patients

*A remettre au patient avant toute prescription de PEGASYS*

#### **Faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)**

*Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.*

Votre médecin vous a proposé un traitement par PEGASYS qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les cadres de prescription compassionnelles (CPC)
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

#### **1) Informations générales sur les cadres de prescription compassionnelle**

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Dans ce cadre, PEGASYS est disponible pour le traitement des syndromes myéloprolifératifs : thrombocytémie essentielle, polyglobulie essentielle et myélofibrose primitive.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi du patient validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par PEGASYS est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Les données de pharmacovigilance font l'objet de rapports annuels transmis à l'ANSM en collaboration avec le Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy. Un résumé de ces rapports est publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **2) Informations sur PEGASYS**

PEGASYS bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'hépatite chronique B et l'hépatite chronique C.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de PEGASYS dans les indications du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement.

**Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient** laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. **Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.**

**Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.**

Votre médecin vous indiquera comment utiliser ce médicament.

#### *Posologie et mode d'administration*

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de PEGASYS et vous dira combien de fois vous devrez l'utiliser. Si nécessaire, cette dose pourra être modifiée en cours de traitement. Ne dépassez pas la dose recommandée.

PEGASYS est destiné à être administré par voie sous-cutanée (sous la peau). Cela signifie que PEGASYS est injecté avec une aiguille courte dans le tissu graisseux, sous la peau de l'abdomen ou de la cuisse. Si vous préférez vous injecter vous-même le produit, un professionnel de santé vous montrera comment pratiquer l'injection. Utilisez PEGASYS en respectant exactement la prescription de votre médecin, pendant la durée prescrite par votre médecin. Si vous avez l'impression que l'effet de PEGASYS est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### *Comment conserver PEGASYS*

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.  
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.  
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
N'utilisez pas ce médicament si vous constatez que l'emballage de la seringue ou de l'aiguille est endommagé, si la solution est trouble ou contient des particules en suspension ou si le médicament n'est pas incolore ou jaune pâle.  
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### *Contre-indications*

N'utilisez jamais PEGASYS :

- Si vous êtes allergique au peginterféron alfa-2a, à tout interféron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 de la notice.
- Si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou si vous avez déjà été hospitalisé pour des douleurs importantes à la poitrine dans les 6 derniers mois.
- Si vous avez une hépatite, dite auto-immune.
- Si vous avez une maladie du foie avancée et votre foie ne fonctionne pas correctement (c'est-à-dire que votre peau est devenue jaune).
- Si le patient est un enfant âgé de moins de trois ans.
- Si le patient est un enfant ayant des antécédents de troubles psychiatriques graves tels que dépression sévère ou idées suicidaires.
- Si vous êtes infecté à la fois par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine et que votre foie ne fonctionne pas correctement (par exemple si votre peau est devenue jaune).
- Si vous êtes traité par la telbivudine, un médicament pour le traitement de l'hépatite B (voir «Autres médicaments et PEGASYS»)

#### *Avertissements et précautions*

Les éléments ci-dessous sont un extrait de la notice de PEGASYS dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser PEGASYS .

- Si vous avez été atteint(e) d'un trouble nerveux ou mental sévère.
- Si vous avez déjà eu une dépression ou des signes de dépression (ex.: sentiment de tristesse, mélancolie...).
- Si vous êtes un adulte et avez utilisé ou abusé de substances (par ex., alcool ou drogues).
- Si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement par Pegasys.
- Si vous avez un problème hépatique autre que l'hépatite B ou C.

- Si vous êtes diabétique ou hypertendu, votre médecin peut vous demander d'effectuer un examen des yeux.
- Si vous êtes atteints du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).
- Si vous avez un problème de thyroïde qui n'est pas équilibré par un médicament.
- Si vous avez déjà eu une anémie.
- Si vous avez reçu une greffe d'organe (foie ou rein) ou si vous en avez une de prévue prochainement.
- Si vous êtes co-infecté par le VIH et traité par des médicaments anti-VIH.
- Si vous avez suspendu un précédent traitement de l'hépatite C à cause d'une anémie ou d'une numération globulaire basse.

Une fois que vous avez démarré le traitement par Pegasys, adressez-vous à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien :

- Si vous développez des symptômes associés à une dépression (ex.: sentiment de tristesse, mélancolie...).
- Si vous remarquez une modification de votre vue.
- Si vous développez des signes comme ceux d'un rhume ou d'une autre affection respiratoire (tels que la toux, la fièvre ou toute difficulté à respirer).
- Si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection (comme une pneumonie) car, pendant la prise de Pegasys, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections.
- Si vous constatez des saignements ou des bleus inhabituels, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous développez des signes de réactions allergiques sévères (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire), pendant le traitement, demandez immédiatement une aide médicale.
- Si vous développez des symptômes du syndrome de VKH ; que vous souffrez à la fois de rigidité du cou, de céphalées, d'une dépigmentation de la peau ou des cheveux, de troubles oculaires (tel que vision floue), et/ou de troubles de l'audition (tels que sifflements dans les oreilles).

Pendant le traitement, votre médecin vous prescrira régulièrement une prise de sang afin de surveiller toute modification de vos cellules sanguines (de vos globules blancs qui combattent les infections, de vos globules rouges qui transportent l'oxygène et de vos plaquettes qui permettent la coagulation du sang), de votre foie, du glucose (taux de sucre dans votre sang) ou toute modification d'un autre paramètre biologique.

Des affections dentaires et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant PEGASYS en association avec la ribavirine. De plus, la sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et les muqueuses de la bouche lors d'un traitement à long terme avec l'association PEGASYS/ribavirine. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, veillez ensuite à vous rincer soigneusement la bouche.

#### *Autres médicaments et PEGASYS*

N'utilisez pas PEGASYS si vous prenez de la telbivudine (voir « N'utilisez jamais PEGASYS ») car l'association de ces médicaments augmente le risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissement, picotement et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes). Par conséquent, l'association de PEGASYS avec la telbivudine est contre-indiquée. Si vous êtes traité par la telbivudine, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Prévenez votre médecin si vous prenez un médicament pour l'asthme, car il sera peut-être nécessaire de modifier la dose de ce dernier.

Patients présentant également une infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : prévenez votre médecin si vous prenez un traitement anti-VIH. L'acidose lactique et l'aggravation de la fonction hépatique sont des effets secondaires associés à un traitement antirétroviral anti-VIH. Si vous prenez déjà un traitement antiviral, l'association de PEGASYS et de la ribavirine peut augmenter le risque de survenue d'acidose lactique ou d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera l'apparition des signes et des symptômes correspondants. Les patients prenant de la zidovudine en association avec de la ribavirine et des interférons alfa sont exposés à un risque accru de développer une anémie. Les patients prenant de l'azathioprine en association avec de la ribavirine et du peginterféron sont exposés à un risque accru de développer des troubles sanguins graves. Lisez également la notice d'information de la ribavirine.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### *Grossesse, allaitement et fertilité*

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de PEGASYS chez la femme enceinte. On ne connaît pas son impact chez le futur enfant. Par conséquent, si vous êtes enceinte, PEGASYS vous sera prescrit uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre.

On ne sait pas si PEGASYS passe dans le lait. Par conséquent, par mesure de précaution, vous devez arrêter d'allaiter pendant le traitement par PEGASYS.

### **3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.

Vous pouvez également déclarer tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## ANNEXE IV

### **Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse**

#### **Qui déclare ?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

#### **Que déclarer ?**

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse (et/ou pendant l'allaitement) même sans effet indésirable.

#### **Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés au CRPV dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

#### **Comment déclarer ?**

##### Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (Rubrique : Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte du CPC

##### Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement-patient d'évènements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (Rubrique : Déclarer un effet indésirable).

La prescription de PEGASYS dans le cadre de l'accès compassionnel doit être précisée.

#### **A qui déclarer ?**

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) rubrique : Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet [http://www.signalement-sante.gouv.fr/](http://www.signalement-sante.gouv.fr) celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement, même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

Le CRPV de Nancy est en charge du suivi de ce CPC.

## **ANNEXE V**

### **Dispositions législatives et réglementaires relatives au Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)**

#### **Généralités**

L'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un CPC afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Celui-ci peut être dérogé lorsqu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication faisant l'objet du CPC ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

#### **Engagement des médecins prescripteurs**

Les médecins qui décident de prescrire PEGASYS dans les indications faisant l'objet du CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients associé au CPC et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe III)
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie, et à mentionner sur l'ordonnance « prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

#### **Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Le PUT-SP comporte les documents suivants :

- Modalités de prescription dans le contexte du CPC (cf. Annexe I)
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de PEGASYS dans le CPC (cf. Annexe II)
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. Annexe III). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe IV)

La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical. Pour un médicament relevant d'un CPC, le prescripteur motive sa prescription dans ce dossier, sauf lorsqu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication faisant l'objet du cadre de prescription

compassionnelle ou qu'il existe un autre médicament comparable disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.