

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

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

Résumé du rapport de synthèse n°1 (période du 6 janvier 2023 au 6 janvier 2024)

Introduction

La substance active de PEGASYS, le peginterféron alfa-2a, est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2a. 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.

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 ».

Ce rapport est le premier rapport périodique de synthèse dans le cadre du CPC de PEGASYS, établi le 2 décembre 2022 et débuté le 6 janvier 2023, 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.

Données collectées

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

Il est estimé que 109 028 seringues ont été consommées dans le cadre du CPC (prescriptions des hématologues + oncologues), soit 9 086 seringues par mois. La fréquence d'administration pour les indications du CPC étant d'une injection par semaine, le nombre estimé de patients CPC exposés est de 2 096.

Au total, 71 cas ont été reçus par le titulaire d'AMM concernant l'utilisation du Peg-IFN α -2a en France pour les indications suivantes : indication inconnue (n = 26), thrombocytémie essentielle (n = 17), polyglobulie (n = 8), thrombocythémie (n = 4), exposition fœtale pendant la grossesse (n = 3), trouble myéloprolifératif (n = 1), augmentation des plaquettes (n = 1), tumeur carcinoïde pulmonaire (n = 1), maladie d'Erdheim-Chester (n = 1), leucémie à tricholeucocytes (n = 1), œdème maculaire (n = 1), lymphome cutané (n = 1), chimérisme (n = 1), indication hématologique (n = 1), hépatite C (n = 1), maladie rénale à tricholeucocytes (n = 1), syndrome de Budd Chiari (n = 1) et hépatite B (n = 1). Les cas ont été

rapportés de manière égale chez les hommes (n = 34) et les femmes (n = 35). Le sexe était inconnu dans 2 cas. Dans 39 cas, le groupe d'âge était connu et a montré que les cas étaient principalement rapportés chez des adultes (n = 25), suivis par des patients âgés (n = 13) et des nouveau-nés (n = 1) ; l'âge médian des cas rapportés était de 59 ans (intervalle : 0 - 86). Dans 32 cas, la tranche d'âge était inconnue.

Un total de 32 cas a été reçu par le titulaire d'AMM concernant l'utilisation du Peg-IFN α -2a en France pour le traitement des troubles myéloprolifératifs : thrombocythémie essentielle (n = 17), polycythémie vera (n = 8), thrombocythémie (n = 4), trouble myéloprolifératif (n = 1), maladie d'Erdheim-Chester (n = 1) et leucémie à tricholeucocytes (n = 1). Les cas ont été rapportés de manière égale chez les hommes et les femmes (n = 16, chacun). Dans 30 cas, la tranche d'âge était connue et a montré que les cas étaient principalement rapportés chez des adultes (n = 20), suivis par des patients âgés (n = 10) ; l'âge médian des cas rapportés était de 62 ans (intervalle : 25 - 86). En outre, un cas concernait un patient lié aux CPC (indication inconnue).

Ces 33 cas (32 cas d'indication CPC et 1 cas CPC) ont rapporté un total de 96 événements, dont 70 (73 %) étaient sans gravité et 26 (27 %) graves, comme le montre le tableau 1. Si l'on exclut les PT MedDRA dans des situations particulières (par exemple, utilisation non conforme à l'étiquetage, aucun effet indésirable...), les PT MedDRA les plus fréquemment signalés sont "cytolyse hépatique", "troubles affectifs", "tremblements", "dépression" et "diminution du poids", avec 2 événements chacun. Hormis deux cas d'atteinte hépatique (une cytolyse hépatique, une cholestase associée à une cytolyse), tous deux avec des facteurs confondants, les événements rapportés sont cohérents avec le profil de sécurité connu du Peg-IFN α -2a.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables dans les cas de CPC/indication CPC reçus entre le 6 janvier 2023 et le 6 janvier 2024

MedDRA SOC MedDRA PT	Non-grave		Grave		Total
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Troubles du système sanguin et lymphatique	0	1	1	0	2
Thrombocytopenie immunitaire	0	0	1	0	1
Splénomégalie Splénomégalie	0	1	0	0	1
Cardiac disorders	0	0	1	2	3
Arrêt cardio-respiratoire	0	0	0	1	1
Myocardite	0	0	0	1	1
Péricardite	0	0	1	0	1
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	0	0	1	0	1
Vertige	0	0	1	0	1
Troubles endocriniens	0	0	1	0	1
Hypothyroïdie	0	0	1	0	1
Troubles gastro-intestinaux	2	0	1	1	4
Malaise abdominal	1	0	0	0	1
Thrombose de la veine mésentérique	0	0	0	1	1
Pancréatite aiguë	0	0	1	0	1
Vomissements	1	0	0	0	1
Troubles généraux et affections du site d'administration	7	0	2	0	9
Douleur thoracique	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	1	0	1
Erythème au point d'injection	1	0	0	0	1

MedDRA SOC MedDRA PT	Non-grave		Grave		Total
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Pas d'effet indésirable	5	0	0	0	5
Douleur	1	0	0	0	1
Troubles hépatobiliaires	0	0	0	3	3
Cholestase	0	0	0	1	1
Cytolyse hépatique	0	0	0	2	2
Troubles du système immunitaire	0	0	1	1	2
Déficit immunitaire commun variable	0	0	0	1	1
sarcoïdose	0	0	1	0	1
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	0	35	0	0	35
Voie d'administration incorrecte du produit	0	1	0	0	1
Utilisation multiple d'un produit à usage unique	0	1	0	0	1
Utilisation non conforme à l'étiquetage	0	33	0	0	33
Investigations	2	0	0	0	2
Baisse de poids	2	0	0	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	0	0	1
Diminution de l'appétit	1	0	0	0	1
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	1	0	1	0	2
Arthralgie	1	0	0	0	1
Myalgie	0	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	0	0	0	1	1
Hyperplasie nodulaire focale	0	0	0	1	1
Troubles du système nerveux	5	1	3	0	9
Amnésie	0	1	0	0	1
Polyneuropathie axonale et démyélinisante	0	0	1	0	1
Vertiges	1	0	0	0	1
Dysgueusie	1	0	0	0	1
Céphalées	0	0	1	0	1
Hypoesthésie	0	0	1	0	1
Paresthésie	1	0	0	0	1
Tremblements	2	0	0	0	2
Problèmes liés aux produits	0	1	0	0	1
Problème physique lié à un produit liquide	0	1	0	0	1
Troubles psychiatriques	6	1	2	0	9
Troubles affectifs	2	0	0	0	2
Dépression	2	0	0	0	2
Insomnie	1	0	0	0	1
Dépression majeure	0	0	1	0	1
Altération de l'humeur	1	0	0	0	1

MedDRA SOC MedDRA PT	Non-grave		Grave		Total
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	
Troubles du sommeil	0	1	0	0	1
Tentative de suicide	0	0	1	0	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1	0	1	1	3
Toux	1	0	0	0	1
Pneumonie organisée	0	0	1	0	1
Épanchement pleural	0	0	0	1	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	0	1	0	5
Eczéma	1	0	0	0	1
Hyperhidrose	1	0	0	0	1
Éruption maculaire	1	0	0	0	1
Éruption vésiculaire	1	0	0	0	1
Nécrose cutanée	0	0	1	0	1
Troubles vasculaires	0	2	0	1	3
Cyanose	0	1	0	0	1
Crise d'hypertension	0	1	0	0	1
Ischémie périphérique	0	0	0	1	1
Total	29	41	16	10	96

Conclusion

Sur la base des données présentées dans le rapport, y compris les données du CPC, l'expérience post-commercialisation, la surveillance de la pharmacovigilance, la littérature publiée et d'autres sources, il est conclu qu'aucune modification du profil de sécurité du PEG-IFN alfa-2a n'a été détectée.

L'analyse des cas de CPC et des cas avec des indications approuvées par le CPC n'a révélé aucun nouveau problème de sécurité. En résumé, dans ces cas, hormis deux cas d'atteinte hépatique (une cytolyse hépatique et une cholestase associée à une cytolyse), tous deux avec des facteurs confondants, le profil de sécurité semble correspondre au profil de sécurité connu du PEG-IFN alfa-2a.