



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Alternatives et priorisation des patients dans un contexte de rupture de stock de peginterféron alfa-2a

Référentiel de bonnes pratiques cliniques

Version initiale validée le 22 juillet 2024

Actualisation à la demande de l'ANSM du 26.02.2025 - Version du 04.03.25

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	4
INTRODUCTION GÉNÉRALE	6
1. POLYGLOBULIE DE VAQUEZ	9
1.1. TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ DE BAS RISQUE.....	10
1.2. TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ DE HAUT RISQUE	11
2. THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE.....	12
2.1. TRAITEMENT DE 1 ^{RE} LIGNE DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE DE HAUT RISQUE	12
2.2. TRAITEMENT DE 2 ^E LIGNE DE LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE DE HAUT RISQUE EN CAS D'ECHEC OU D'INTOLERANCE	13
3. MYÉLOFIBROSES PRIMITIVE ET SECONDAIRE.....	14
4. TRAITEMENT D'UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF (NON LMC) AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT	15
5. LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC).....	16
5.1. TRAITEMENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT	16
5.2. PATIENTS SOUS TRAITEMENT PAR PEGINTERFERON ALFA-2A A LONG TERME	17
5.3. TRAITEMENT DES PATIENTS INTOLERANTS OU RESISTANTS AUX ITK	17
5.4. TRAITEMENT DES PATIENTS EN RECHUTE POST-ALLOGREFFE.....	17
6. LEUCÉMIE A TRICHOLEUCOCYTES	19
6.1. TRAITEMENT DE 1 ^{RE} LIGNE	19
7. LEUCÉMIE/LYMPHOME T DE L'ADULTE LIÉ A HTLV-1.....	20
8. LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS.....	21
8.1. TRAITEMENT DE 2 ^E LIGNE DES STADES IA, IB ET IIA DE MYCOSIS FUNGUS.....	21
8.2. TRAITEMENT DE 1 ^{RE} LIGNE DES STADES IIB DE MYCOSIS FUNGUS.....	22
8.3. TRAITEMENT DE 1 ^{RE} LIGNE DES STADES IIIA DE MYCOSIS FUNGUS	22
8.4. TRAITEMENT DE 1 ^{RE} LIGNE DU SYNDROME DE SEZARY.....	23
8.5. TRAITEMENT DE MAINTENANCE DANS LE MYCOSIS FUNGUS ET LE SYNDROME DE SEZARY.....	23
8.6. TRAITEMENT DE 2 ^E OU 3 ^E LIGNE DES PAPULOSES LYMPHOMATOÏDES.....	24
8.7. TRAITEMENT DE 2 ^E OU 3 ^E LIGNE DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS ANAPLASIQUES A GRANDES CELLULES	24
8.8. TRAITEMENT AU COURS DE L'ALLAITEMENT	24

9.	MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES.....	25
9.1.	TRAITEMENT DE LA MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE INDOLENTE ET DE LA MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE TYPE SMOLDERING.....	25
9.2.	TRAITEMENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT	26
	PRIORISATION DES PATIENTS EN SITUATION DE TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN PEGINTERFÉRON ALFA-2A	27
	TABLE D'EQUIVALENCE PEGASYS -BESREMI.....	29
	INFORMATIONS NOTABLES DE BON USAGE DES ALTERNATIVES... 	30
	ANNEXE 1 : EXPERTS ET COORDINATION DE L'EXPERTISE.....	32
	ANNEXE 2 : SOURCES UTILISÉES POUR LA SYNTHÈSE DES DONNÉES SOUMISES AU GROUPE D'EXPERTS	34
	ANNEXE 3 : LETTRE DE SAISINE DE L'ANSM	36
	ANNEXE 4 : UTILISATION DE L'INTERFÉRON ALFA DANS LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ, LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE ET LA MYÉLOFIBROSE – POSITION DU GROUPE FIM.....	38

PRÉAMBULE

La présente expertise :

- identifie des alternatives thérapeutiques au peginterféron alfa-2a pour chacune de ses indications prévues par le cadre de prescription compassionnelle (CPC) en vigueur et également pour ses usages encadrés par des recommandations de bonnes pratiques (RBP) en dehors du CPC ;
- établit une priorisation des patients dans un contexte de tensions d'approvisionnement de peginterféron alfa-2a.

Ce référentiel de bonnes pratiques cliniques répond à une saisine de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (voir annexe 3), et lui est destiné en tant qu'agence en charge de la gestion des pénuries de médicaments au niveau national. L'ANSM décide et coordonne sa communication et son utilisation dans le contexte de tensions d'approvisionnement en peginterféron alfa-2a, auprès des professionnels de santé hospitaliers et de ville impliqués dans la prescription et la dispensation de peginterféron alfa-2a, notamment par l'intermédiaire de leurs sociétés savantes, des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et des pharmacies d'officine.

Ce référentiel de bonnes pratiques cliniques doit être utilisé et appliqué uniquement au cours de la situation actuelle de rupture de stock de peginterféron alfa-2a et selon les consignes transmises par l'ANSM.

Il n'a pas vocation à se substituer aux recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les stratégies thérapeutiques en vigueur ni aux RCP des médicaments.

Ce référentiel de bonnes pratiques cliniques est également disponible sur le site internet de l'Institut national du cancer pendant la période de pénurie.

Méthodologie

La méthode utilisée est celle du référentiel de bonnes pratiques cliniques reposant sur un groupe d'experts du champ, constitué après collecte et analyse de leurs liens d'intérêts. Les experts ont été recrutés sur proposition des sociétés savantes et intergroupes sollicités. Etant donné l'urgence de l'expertise, certains experts ont été directement sollicités par l'Institut pour intégrer ce groupe d'experts.

L'expertise a été menée du 14 juin au 19 juillet 2024.

Elle s'est articulée en trois temps :

- soumission aux experts pour relecture et commentaires écrits avant la réunion de travail d'une synthèse des alternatives au peginterféron alfa-2a identifiées dans les recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques de grands émetteurs (internationaux, européens et nationaux) publiés ces 4

dernières années (2020-2023) qui décrivent les stratégies thérapeutiques des cancers concernés par l'expertise (voir annexe 2) ;

- puis réunion du groupe d'experts par visioconférence le 12 juillet 2024, afin d'identifier les alternatives au peginterféron alfa-2a et prioriser les patients dans le contexte de tension d'approvisionnement actuel, sur la base des retours écrits reçus ;
- relecture finale du document par le groupe d'experts pour retours écrits afin de valider le référentiel de bonnes pratiques cliniques.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-56 publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

Suite à la demande de l'ANSM du 26/02/2025 dans un contexte de non résolution durable des tensions en peginterféron alfa-2a (Pegasys®), ce référentiel de bonnes pratiques cliniques a été mis à jour le 04/03/2025.

Le groupe de travail a été informé de la demande de mise à jour par un mail INCa-ANSM en date du 28/02/2025 et certains experts ont souhaité une meilleure lisibilité des nouvelles conduites à tenir.

La mise à jour concerne la Polyglobulie de Vaquez et le recours au ropeginterféron alfa 2-b (Besremi®) en tant qu'alternative au peginterféron alfa-2a (Pegasys®) et en cohérence avec l'indication de son AMM (pages 9-10-11).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La spécialité Pegasys® (peginterféron alfa-2a) rencontre actuellement des tensions d'approvisionnement pour tous ses dosages au niveau mondial en lien avec :

- un défaut d'approvisionnement en matière première lié à l'arrêt de production du fabricant actuel, l'enregistrement d'un nouveau fabricant étant en cours ;
- une augmentation de la demande observée sur les derniers mois, liée notamment à l'utilisation croissante de ce médicament via le cadre de prescription compassionnelle (CPC) disponible en hématologie.

L'ANSM a mis en place des contingentements quantitatifs, cependant le laboratoire Cheplapharm fait face à de nombreuses demandes de dépannage ce qui l'a contraint à revoir les allocations faites aux grossistes-répartiteurs.

Un courrier du laboratoire validé par l'ANSM a été adressé le 14/06/2024 aux cliniciens pour les inciter, chaque fois que cela est possible, à reporter les initiations de traitement, privilégier les alternatives quand elles existent et à adapter la posologie. Il a été diffusé par le laboratoire aux cliniciens, pharmacies d'officine et PUI et mis en ligne sur le site de l'ANSM associé à la fiche rupture de stock.

<https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/pegasys-90-microgrammes-135-microgrammes-et-180-microgrammes-solution-injectable-en-seringue-preremplie-peginterferon-alfa-2a>

L'ANSM a saisi l'Institut par une lettre datée du 13/06/2024 (voir annexe 3) afin de conduire une expertise en urgence sur les alternatives au peginterféron alfa-2a et la priorisation des patients dans le contexte de tensions d'approvisionnement.

Pegasys® est la seule spécialité de peginterféron alfa-2a commercialisée en France et existe sous 3 dosages (90, 135 et 180 microgrammes).

Pegasys® dispose d'une AMM dans des indications en dehors du champ de l'onco-hématologie, dans les hépatites chroniques B et C.

Depuis le 2 décembre 2022, un CPC a été établi pour 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'ANSM a notifié dans sa lettre de saisine avoir reçu des remontées de terrain faisant part d'autres indications en onco-hématologie, hors AMM et hors CPC, pour lesquelles le peginterféron alfa-2a serait indispensable. Il s'agit des indications suivantes :

- leucémie myéloïde chronique (utilisation en cas de désir de grossesse, d'intolérances multiples aux inhibiteurs de tyrosine kinase, de rechute post-allogreffe en phase chronique) ;
- leucémie à tricholeucocytes ;
- lymphomes T.

Une première recherche, effectuée par l'Institut, dans les recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques des grands émetteurs (voir annexe 2) a permis de relever que le peginterféron alfa-2a est également utilisé dans les lymphomes cutanés primitifs et les mastocytoses systémiques.

Au total, le **peginterféron alfa-2a est utilisé en pratique clinique actuelle dans 8 indications différentes en onco-hématologie :**

- **polyglobulie de Vaquez ;**
- **thrombocytémie essentielle ;**
- **myélofibroses primitive et secondaire ;**
- **leucémie myéloïde chronique ;**
- **leucémie à tricholeucocytes ;**
- **leucémie/lymphome T de l'adulte lié à HTLV-1 ;**
- **lymphomes cutanés primitifs ;**
- **mastocytoses systémiques.**

Usages hors AMM :

Certains médicaments, désignés par un astérisque* dans le référentiel, sont utilisés en pratique clinique bien que, d'un point de vue réglementaire, l'indication thérapeutique concernée et/ou les modalités d'utilisation ne sont pas couvertes par une AMM ou un accès dérogatoire.

Certains de ces usages hors AMM figurent dans des référentiels et recommandations de bonnes pratiques cliniques, dont l'élaboration est basée sur les résultats des essais cliniques ayant été conduits après l'octroi des AMM et sur les pratiques cliniques qui en ont découlé. C'est notamment le cas de molécules anciennes, dont les AMM n'ont jamais été mises à jour malgré l'évolution des pratiques.

Des molécules plus récentes ont été proposées par le groupe d'experts comme alternatives thérapeutiques au peginterféron alfa-2a, sur la base de résultats d'essais cliniques.

Lorsque le patient reçoit le peginterféron alfa-2a dans le cadre de la participation à un essai clinique, les conduites à tenir du présent référentiel de bonnes pratiques cliniques ne se substituent pas aux recommandations du protocole d'essai clinique concerné.

Le RCP répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage des

médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA² (agence européenne des médicaments).

La liste des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM³.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) établi pour le CPC de Pegasys® peut être consulté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/pegasys#>).

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/> ; rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou bien sur le site du Ministère de la santé et de la prévention (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>).

¹ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

³ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referencelthesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

ALTERNATIVES AU PEGINTERFÉRON ALFA-2A

1. POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction initiale de ce référentiel, puis reportée à une date ultérieure non connue au moment de la mise à jour de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

A partir de début mars 2025, tout traitement par interféron pégylé de la polyglobulie de Vaquez chez un patient adulte sans splénomégalie symptomatique, se fera avec le ropeginterféron alfa-2b, BESREMI⁴, ce qui inclut :

1- les cas où un traitement par interféron pégylé doit être débuté de façon non différée dans cette indication,

2- le relais du peginterféron alfa 2-a (PEGASYS) pour les patients atteints de PV pour lesquels ce traitement est en cours.

Voir la table d'équivalence PEGASYS-BESREMI en page 29.

Informations ANSM

La spécialité BESREMI 250 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli est importée sur le territoire national, à titre exceptionnel et transitoire, à partir de septembre 2024 et mise à la disposition des PUI qui la délivreront aux patients ambulatoires dans le cadre d'une rétrocession.

Chaque livraison de BESREMI importée sera systématiquement accompagnée de la version française du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur et d'une lettre d'information destinée aux professionnels de santé.

⁴ Indication de l'AMM de Besremi en vigueur le 26.02.2025 : Besremi est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique.

Chaque boîte de BESREMI importée sera systématiquement accompagnée de la version française de la notice en vigueur et d'une lettre d'information destinée aux patients.

Lien vers le RCP d'AMM de BESREMI :

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190215143590/anx_143590_fr.pdf

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

Environ 1650 patients atteints de polyglobulie de Vaquez traités actuellement par Pegasys®.

1.1. Traitement de la polyglobulie de Vaquez de bas risque

Le groupe d'experts précise que les patients atteints de Polyglobulie de Vaquez de bas risque ne nécessitent pas de traitement cytoréducteur en systématique, sauf circonstances spécifiques.

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

En cas d'indication d'un traitement cytoréducteur, les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont (en association aux saignées si nécessaire) :

- ropeginterféron alfa-2b en priorité pour les patients jeunes, sauf si splénomégalie symptomatique ;
- hydroxyurée ;
- ruxolitinib chez les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée ;
- les saignées sont possibles si la polyglobulie est faiblement proliférative.

Pour le traitement par peginterféron alfa-2a comme pour le ropeginterféron alfa 2-b, le groupe d'experts recommande une adaptation du rythme des injections à la normalisation de l'hémogramme (avec hématokrite < 45%).

1.2. Traitement de la polyglobulie de Vaquez de haut risque

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- ropeginterféron alfa-2b en priorité chez les patients jeunes, sauf si splénomégalie symptomatique ;
- hydroxyurée ;
- ruxolitinib chez les patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée ;
- pipobroman chez les patients âgés, intolérants ou résistants à l'hydroxyurée.

Pour le peginterféron alfa-2a comme pour le ropeginterféron alfa 2-b, le groupe d'experts recommande une adaptation du rythme des injections à la normalisation de l'hémogramme (avec hématicrite < 45%).

2. THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

Environ 1400 patients atteints de thrombocytémie essentielle traités actuellement par Pegasys®.

2.1. Traitement de 1^{re} ligne de la thrombocytémie essentielle de haut risque

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- hydroxyurée ;
- anagrélide* ;
- pipobroman* chez le sujet âgé.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a, le groupe d'experts recommande une adaptation du rythme des injections à la normalisation de l'hémogramme.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

2.2. Traitement de 2^e ligne de la thrombocytémie essentielle de haut risque en cas d'échec ou d'intolérance

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- hydroxyurée si non reçu précédemment ;
- anagrélide ;
- pipobroman* chez le sujet âgé ;
- ruxolitinib* en cas d'échec de l'hydroxyurée et de l'anagrélide.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a, le groupe d'experts recommande une adaptation du rythme des injections à la normalisation de l'hémogramme.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

3. MYÉLOFIBROSES PRIMITIVE ET SECONDAIRE

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

Environ 200 patients atteints de myélofibroses primitive et secondaire traités actuellement par Pegasys®.

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

En cas d'indication d'un traitement cytoréducteur, les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- hydroxyurée* ;
- ruxolitinib ;
- fédératinib ;
- pipobroman* chez le sujet âgé.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

4. TRAITEMENT D'UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF (NON LMC) AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTES CONCERNÉES

Environ 25 patientes atteintes d'un syndrome myéloprolifératif (non LMC) traitées actuellement par Pegasys®.

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement cytoréducteur au cours de la grossesse.

Si les patientes souhaitent allaiter et si un traitement cytoréducteur est nécessaire, il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.

5. LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

5.1. Traitement au cours de la grossesse et de l'allaitement

Le groupe d'experts précise que le traitement de la LMC durant la grossesse n'est pas systématique.

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Chez les patientes en situation de réponse moléculaire majeure : proposer un arrêt transitoire de tout traitement le temps de la grossesse.

Si les patientes ne sont pas en situation de réponse moléculaire majeure au début de la grossesse et/ou qu'un traitement est nécessaire en cours de grossesse :

- **il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a au 1^{er} trimestre** ;
- il est possible de prescrire imatinib* ou nilotinib* au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres⁵.

Si les patientes souhaitent allaiter et si un traitement est indiqué, il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

⁵ Abruzzese E, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Ther Adv Hematol. 2020;11: 1-13

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTES CONCERNÉES

10 à 20 patientes/an

5.2. Patients sous traitement par peginterféron alfa-2a à long terme

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Dans cette situation, le groupe d'expert suggère l'arrêt du peginterféron alfa-2a et l'initiation d'un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) en cas de perte de réponse moléculaire majeure.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

10 patients/an

5.3. Traitement des patients intolérants ou résistants aux ITK

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

L'alternative principale à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a est l'asciminib.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

15 patients/an

5.4. Traitement des patients en rechute post-allogreffe

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

L'alternative à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a est un traitement par ITK* ou STAMP-inhibiteur (asciminib*).

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

5 patients/an

6. LEUCÉMIE A TRICHOLEUCOCYTES

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

6.1. Traitement de 1^{re} ligne

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Chez les patients inéligibles au traitement standard de première ligne, les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- cladribine en monothérapie ;
- pentostatine en monothérapie ;
- inhibiteur de BRAF* chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.

Chez les patients fébriles avec une leucémie à tricholeucocytes associée à une neutropénie profonde (< 0,2 G/L), l'alternative à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a est le bridge avec du vémurafénib* pendant deux mois, et dès que l'épisode infectieux est contrôlé et que la neutropénie s'est corrigée, le traitement par cladribine + rituximab est réalisé dans un second temps après le bridge.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement au cours de la grossesse.

Si les patientes souhaitent allaiter et si un traitement de la leucémie à tricholeucocytes est nécessaire (maladie symptomatique), il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

10 patients/an, dont 1 patiente/an nécessitant un traitement au cours de la grossesse.

7. LEUCÉMIE/LYMPHOME T DE L'ADULTE LIÉ A HTLV-1

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

10 à 20 patients/an

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

En 1^{re} ligne, pour les formes chroniques, indolentes et smoldering, et surtout avec atteintes cutanées : **il n'y a pas d'alternative évidente au peginterféron alfa-2a lorsqu'il est utilisé en association à la zidovudine.**

En traitement d'entretien pour les patients non éligibles à l'allogreffe : **il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.**

En 2^e ligne, les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- polychimiothérapie ;
- brentuximab vedotin dans les formes CD30+ ;
- lénalidomide* ;
- mogamulizumab*.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8. LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

Environ 100 patients atteints de **mycosis fongoïde** traités actuellement par Pegasys®.

Environ 50 patients atteints de **syndrome de Sézary** traités actuellement par Pegasys®.

Environ 5 patients atteints de **papuloses lymphomatoïdes** traités actuellement par Pegasys®.

Environ 10 patients atteints de **lymphomes cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules** traités actuellement par Pegasys®.

8.1. Traitement de 2^e ligne des stades IA, IB et IIA de mycosis fongoïde

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- bexarotène ;
- brentuximab vedotin dans les formes CD30+ ;
- mogamulizumab dans les formes sans transformation à grandes cellules ;
- méthotrexate faible dose ;
- électrothérapie corporelle totale.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement systémique au cours de la grossesse.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a et y répondant bien, le groupe d'experts recommande de maintenir ce traitement.

8.2. Traitement de 1^{re} ligne des stades IIB de mycosis fongoïde

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- brentuximab vedotin* dans les formes CD30+ ;
- méthotrexate faible dose ;
- monochimiothérapie par doxorubicine liposomale pégylée*, gemcitabine* en fonction de la clinique ;
- électrothérapie corporelle totale ;
- bexarotène* ;
- mogamulizumab* dans les formes sans transformation à grandes cellules en cas de contre-indication aux autres alternatives.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement systémique au cours de la grossesse.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a et y répondant bien, le groupe d'experts recommande de maintenir ce traitement.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8.3. Traitement de 1^{re} ligne des stades IIIA de mycosis fongoïde

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- brentuximab vedotin* dans les formes CD30+ ;
- méthotrexate faible dose ;
- photophérèse extracorporelle ;
- électrothérapie corporelle totale ;
- bexarotène* ;
- mogamulizumab* dans les formes sans transformation à grandes cellules en cas de contre-indication aux autres alternatives.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement systémique au cours de la grossesse.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a et y répondant bien, le groupe d'experts recommande de maintenir ce traitement.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8.4. Traitement de 1^{re} ligne du syndrome de Sézary

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- photophérèse extracorporelle ;
- chlorambucil + prednisone ;
- méthotrexate faible dose ;
- bexarotène* en combinaison avec la photophérèse extracorporelle ou la PUVA thérapie.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement au cours de la grossesse.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a et y répondant bien, le groupe d'experts recommande de maintenir ce traitement.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8.5. Traitement de maintenance dans le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- rétinoïdes* ;
- méthotrexate faible dose ;
- chlorméthine topique ;
- corticoïdes topiques ;
- photophérèse extracorporelle ;
- PUVA-thérapie ;
- UVB-thérapie.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8.6. Traitement de 2^e ou 3^e ligne des papuloses lymphomatoïdes

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- rétinoïdes* ;
- chlorméthine* topique ;
- méthotrexate faible dose.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

8.7. Traitement de 2^e ou 3^e ligne des lymphomes cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- brentuximab vedotin ;
- méthotrexate faible dose ;
- bexarotène ;
- radiothérapie si lésion unique.

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes nécessitant un traitement systémique au cours de la grossesse.

8.8. Traitement au cours de l'allaitement

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Si les patientes souhaitent allaiter et si un traitement symptomatique optimisé est inefficace ou insuffisant, il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.

9. MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES

Il est rappelé que :

- les alternatives identifiées dans la présente expertise sont à appliquer dans le contexte actuel de tension d'approvisionnement en Pegasys® et jusqu'à sa remise à disposition (prévue en mars 2025 au moment de la rédaction de ce référentiel) ;
- les professionnels de santé doivent se référer au RCP du médicament envisagé comme alternative, qui répertorie les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage du médicament ;
- toute décision de modification de la stratégie thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS

Moins de 10 patients par an.

9.1. Traitement de la mastocytose systémique indolente et de la mastocytose systémique type smoldering

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Les alternatives à utiliser en cas d'indisponibilité du peginterféron alfa-2a sont :

- cladribine* ;
- midostaurine* ;
- avapritinib ;
- omalizumab* ;
- sirolimus*.

Chez les patients déjà traités par peginterféron alfa-2a et y répondant bien, le groupe d'experts recommande de maintenir ce traitement.

**cf paragraphe sur les usages hors AMM en page 7*

9.2. Traitement au cours de la grossesse et de l'allaitement

ALTERNATIVE(S) PROPOSÉE(S) PAR LE GROUPE D'EXPERTS

Il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a pour les patientes préalablement traitées par peginterféron alfa-2a et nécessitant un traitement au cours de la grossesse.

Si les patientes souhaitent allaiter et si un traitement symptomatique optimisé reste inefficace ou insuffisant, il n'y a pas d'alternative au peginterféron alfa-2a.

PRIORISATION DES PATIENTS EN SITUATION DE TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT EN PEGINTERFÉRON ALFA-2A

En situation de tension d'approvisionnement en peginterféron alfa-2a, le groupe d'experts rappelle qu'il est possible d'optimiser les stocks disponibles en trouvant le schéma posologique le plus adapté à la situation clinique de chaque patient.

Ainsi, il est possible de faire figurer sur l'ordonnance plusieurs schémas thérapeutiques pour permettre aux pharmaciens d'officine d'adapter la dispensation en fonction des stocks :

« Au regard des tensions d'approvisionnement sur le peginterféron alfa-2a, veuillez dispenser :

- xxxxx

Ou

- xxxxx »

Le groupe d'experts rappelle que toute décision de modification de la stratégie thérapeutique **doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire**⁶.

Le groupe d'experts préconise de prioriser les patients présentant les situations cliniques suivantes (classées par ordre de priorité) :

1. Traitement au cours de la grossesse chez les patientes atteintes de syndromes myéloprolifératifs, LMC (pendant le 1^{er} trimestre), leucémie à tricholeucocytes, lymphomes cutanés primitifs, mastocytoses systémiques ;
2. Autres situations :
 - Patients stables ou en réponse avec un traitement en cours par peginterféron alfa-2a dans les syndromes myéloprolifératifs (autres que PV sans splénomégalie symptomatique), les lymphomes cutanés primitifs (cf. chapitres 8.1. à 8.4.), les mastocytoses systémiques et les leucémies/lymphomes T de l'adulte lié à HTLV-1 ;

⁶ <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire-en-cancerologie>

- Indications pour lesquelles l'initiation du peginterféron alfa-2a ne peut pas être différée :
 - syndromes myéloprolifératifs : thrombocytémie essentielle et myélofibroses primitive et secondaire pendant la période de la pénurie;
 - lymphomes cutanés primitifs (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) ;
 - lymphomes cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes.

- Leucémie à tricholeucocytes chez les patients fébriles avec une leucémie à tricholeucocytes associée à une neutropénie profonde (< 0,2 G/L) ;

- Formes chroniques, indolentes et smoldering, et surtout avec atteintes cutanées de la leucémie/lymphome T de l'adulte lié à HTLV-1, en 1^{re} ligne et en traitement d'entretien.

TABLE D'EQUIVALENCE PEGASYS -BESREMI

Les tables d'équivalence de posologie ci-dessous sont proposées par le laboratoire titulaire de l'AMM de BESREMI pour les relais de traitement de PEGASYS par BESREMI, pour les patients adultes atteints de polyglobulie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique.

Les posologies proposées sont à adapter à la réponse hématologique et à la tolérance de chaque patient.

Table de conversion pour les switchs de PEGASYS vers BESREMI	
PEGASYS® 90, 135 et 180 microgrammes <i>(peginterféron alfa-2a)</i> Administration <u>hebdomadaire</u>	BESREMI® 250 microgrammes/0,5 ml <i>(ropeginterféron alfa-2b)</i> Administration <u>toutes les deux semaines</u>
45 microgrammes	65 microgrammes
90 microgrammes	125 microgrammes
135 microgrammes	200 microgrammes
180 microgrammes	250 microgrammes

Table de conversion pour les switchs de PEGASYS vers BESREMI	
PEGASYS® 90, 135 et 180 microgrammes <i>(peginterféron alfa-2a)</i> Administration <u>toutes les deux semaines</u>	BESREMI® 250 microgrammes/0,5 ml <i>(ropeginterféron alfa-2b)</i> Administration <u>mensuelle</u>
45 microgrammes	65 microgrammes
90 microgrammes	125 microgrammes
135 microgrammes	200 microgrammes
180 microgrammes	250 microgrammes

INFORMATIONS NOTABLES DE BON USAGE DES ALTERNATIVES

Alitrétinoïne : Plusieurs mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ont été produites et diffusées pour ce médicament (guide médecin, guide pharmacien, brochure destinée aux patients et aux patientes, formulaire d'accord de soin pour les patientes en âge de procréer, carte patiente pour le suivi du plan de prévention des grossesses, courriers de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi du ou de la patiente). Elles fournissent notamment des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques. Ces MARR sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/alitreinoine>

Anagrélide : Une lettre aux professionnels de santé sur le risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement. Cette information est disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/anagrelide-xagrid-et-generiques-risque-de-thrombose-incluant-un-infarctus-cerebral-en-cas-darret-brutal-du-traitement>

Chlorméthine : Plusieurs MARR ont été produites et diffusées pour ce médicament (sachet en plastique avec un sticker informant sur l'utilisation et l'élimination du matériel, carte patient). Elles fournissent notamment des informations qui visent à minimiser et prévenir le risque de toxicité oculaire et au niveau des muqueuses ainsi qu'à prévenir toute exposition secondaire et contamination d'une personne autre que le patient. Ces MARR sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/chlormethine>

Isotrétinoïne : Plusieurs MARR ont été produites et diffusées pour ce médicament (guide médecin, guide pharmacien, brochure destinée aux patients et aux patientes, formulaire d'accord de soin pour les patientes en âge de procréer, carte patiente pour le suivi du plan de prévention des grossesses, courriers de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi du ou de la patiente). Elles fournissent notamment des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques. Ces MARR sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/isotretinoine>

Lénalidomide : Plusieurs MARR ont été produites et diffusées pour ce médicament dans le cadre du plan de prévention des grossesses (kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance destiné aux prescripteurs et pharmaciens). Ces MARR sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/lenalidomide>

Méthotrexate : Plusieurs MARR ont été produites et diffusées pour ce médicament (carte patient, brochure à l'attention des professionnels de santé) afin de prévenir les erreurs médicamenteuses en rappelant la prise hebdomadaire du méthotrexate per os. Ces MARR sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methotrexate-per-os>

ANNEXE 1 : EXPERTS ET COORDINATION DE L'EXPERTISE

ORGANISMES PROFESSIONNELS SOLLICITÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS A TITRE INDIVIDUEL DANS LE GROUPE DE TRAVAIL

France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC)

Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC)

Intergroupe Lymphoma Study Association (LYSA)

Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)

Société Française d'Hématologie (SFH)

EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr AMATORE Florent, Dermatologue, Hôpital Nord, Marseille

Dr CARRAS Sylvain, Hématologue, CHU Grenoble Alpes

Dr CHARBONNIER Aude, Hématologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Pr DAMAJ Gandhi-Laurent, Hématologue, CHU Caen Normandie

Dr FANCIULLINO Raphaëlle, Pharmacienne hospitalière, Hôpital de la Conception, Marseille

Pr IANOTTO Jean-Christophe, Hématologue, CHRU de Brest

Dr NICOLINI Franck, Hématologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr ORVAIN Corentin, Hématologue, CHU d'Angers

Dr RAM-WOLFF Caroline, Dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr RANCHON Florence, Pharmacienne hospitalière, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite

Pr ROUSSELOT Philippe, Hématologue, Hôpital Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt

Dr ROY Lydia, Hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Pr TOURNILHAC Olivier, Hématologue, CHU de Clermont Ferrand

Pr TROUSSARD Xavier, Hématologue, CHU Caen Normandie

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI)

et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé⁷.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁸.

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence - Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTÉ⁹.

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS DU GROUPE DE TRAVAIL

ANDRÉOLI Laura, Évaluatrice clinique, ANSM

BENLAZAR Anissa, Cheffe de pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie, ANSM

CHARRA Florent, Pharmacien hospitalier, Omédit Auvergne-Rhône-Alpes

COORDINATION DU RÉFÉRENTIEL POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

DUPUY Camille, Cheffe de projets, Département médicament, Direction des recommandations et du médicament

DUPERRAY Marianne, Directrice, Direction des recommandations et du médicament

⁷ La base de données publique Transparence – Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé :
<https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

⁸ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

⁹ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

ANNEXE 2 : SOURCES UTILISÉES POUR LA SYNTHÈSE DES DONNÉES SOUMISES AU GROUPE D'EXPERTS

Une synthèse bibliographique des données disponibles a été soumise au groupe d'experts avant la réunion unique pour l'élaboration du référentiel de bonnes pratiques cliniques. Cette synthèse s'est basée sur les sources suivantes, sélectionnées parce qu'elles mentionnent le peginterféron alfa-2a :

- Utilisation de l'interféron alfa dans la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose – Position du groupe France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM) – Avril 2024 (voir Annexe 4)
- Référentiel régional Paca-Corse – Syndromes myéloprolifératifs non LMC (2023)
- Référentiel régional Onco-Centre Onco-hématologie (2021-2022)
- Référentiel régional Onco-Occitanie – Lymphomes de l'adulte (2023)
- McLornan DP, et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Jan;204(1):136-150
- Parry-Jones N, et al. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol. 2020 Dec;191(5):730-737
- Fox CP, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2022 Feb;196(3):507-522
- Latzka J, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer. 2023 Dec;195:113343
- Alberta health services – Clinical Practice Guideline – Lymphoma – 2024
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myeloproliferative Neoplasms (Version 1.2024)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Chronic Myeloid Leukemia (Version 2.2024)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Hairy Cell Leukemia (Version 2.2024)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – T-Cell Lymphomas (Version 4.2024)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Primary Cutaneous Lymphomas (Version 2.2024)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Systemic Mastocytosis (Version 3.2024)

Le groupe d'experts a par la suite proposé l'ajout des sources suivantes :

- Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069

- Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol.* 2022 Apr;9(4):e301-e311
- Passamonti F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):88-99
- Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):426-35
- Alvarez-Larrán A, et al. Unmet clinical needs in the management of CALR-mutated essential thrombocythaemia: a consensus-based proposal from the European LeukemiaNet. *Lancet Haematol.* 2021 Sep;8(9):e658-e665
- Godfrey AL, et al. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1943-1953
- Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):625-634
- Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020 Apr;34(4):966-984
- Abruzzese E, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-13
- Paillassa J, et al. Recommendations for the Management of Patients with Hairy-Cell Leukemia and Hairy-Cell Leukemia-like Disorders: A Work by French-Speaking Experts and French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. *Cancers (Basel).* 2024 Jun 10;16(12):2185
- Troussard X, et al. Hairy cell leukemia 2024: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment-Annual updates in hematological malignancies. *Am J Hematol.* 2024 Apr;99(4):679-696
- Girardi M, et al. Chart review study of real-world clinical outcomes in patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photopheresis in the US in 2017-2019. *J Dermatolog Treat.* 2024 Dec;35(1):2360568
- Oh Y, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. Part II: Prognosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Nov;85(5):1093-1106

ANNEXE 3 : LETTRE DE SAISINE DE L'ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction Médicale Médicaments 1
Pôle 2 : oncohématologie, hématologie, néphrologie (NHEO)

Dossier suivi par Anissa BENLAZAR
Tél : +33 (0)1 55 87 36 09
E-mail : anissa.benlazar@ansm.sante.fr
N° OTES : 2024061300251

Saint-Denis, le 13/06/2024

La Directrice Générale

A

INSTITUT NATIONAL DU CANCER
MONSIEUR LE PRESIDENT
52 AVENUE MORIZET
92513 – BOULOGNE BILLANCOURT

Lettre recommandée avec avis de réception : Demande d'avis d'expert pour PEGASYS (peginterféron alfa-2a) dans le contexte d'une rupture de stock imminente

Monsieur le Président,

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est un agent immunostimulant disposant d'une autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) depuis 2002 pour le traitement des patients atteints d'hépatite chronique B et d'hépatite chronique C. Il se présente sous la forme de solution injectable en seringue préremplie de 90 microgrammes, 135 microgrammes et 180 microgrammes.

Depuis le 2 décembre 2022, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) a été établi pour PEGASYS dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie essentielle, polyglobulie vraie, myélofibrose primitive).

Actuellement, en raison d'un défaut d'approvisionnement en matière première lié notamment à l'arrêt de production du fabricant actuel (Roche) et dans l'attente de l'enregistrement du nouveau fabricant, de fortes tensions d'approvisionnement existent sur ce produit et une rupture de stock de PEGASYS tous dosages est à prévoir d'ici quelques mois.

En effet à ce jour, la couverture du marché en PEGASYS est d'environ 3 mois pour les dosages à 90 et 180 microgrammes, et d'environ 5 mois pour le dosage à 135 microgrammes. Un retour à la normale est anticipé au plus tôt en mars 2025.

Pour couvrir la période intermédiaire, des allocations de PEGASYS sont prévues selon des calendriers d'approvisionnement toujours en cours de discussion avec le laboratoire titulaire de l'AMM, cependant les allocations à venir ne permettront pas de couvrir la totalité des besoins du territoire.

Une possible importation de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) disposant d'une AMM européenne dans la polyglobulie vraie mais non commercialisée en France, est en cours de discussion avec le laboratoire titulaire de l'AMM. Cependant les quantités proposées à l'importation sont très limitées et de plus l'ANSM ne pourra recommander d'utiliser BESREMI que dans l'indication de son AMM.

Dans ce contexte, un contingentement qualitatif va être nécessaire en sus du contingentement quantitatif déjà en vigueur.

La société savante FIM avait donné un avis au début de la période de tensions quant à l'absence d'alternatives au PEGASYS dans les indications du CPC et s'était positionnée en faveur de l'importation du BESREMI. Plus récemment des remontées terrain nous ont fait part d'autres indications en onc-hématologie, pour lesquelles le PEGASYS serait également indispensable.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél : +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

A ce jour, les utilisations en oncohématologie que l'ANSM a identifiées pour PEGASYS sont, sous réserve d'exhaustivité, les suivantes :

CPC

- thrombocythémie essentielle (indication CPC : 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)
- polyglobulie vraie (indication CPC : 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)
- myélofibrose primitive (indication CPC : myélofibrose primitive de faible risque chez les patients adultes)

Hors CPC

- leucémie myéloïde chronique (utilisation hors AMM en cas de désir de grossesse, d'intolérances multiples aux inhibiteurs de tyrosine kinase, de rechute post-allogreffe en phase chronique)
- leucémie à tricholeucocytes (utilisation hors AMM)
- lymphomes T (utilisation hors AMM)

Il est par ailleurs noté également une utilisation hors AMM de PEGASYS dans le traitement de l'hépatite D. Aussi, dans ce contexte de fortes tensions d'approvisionnement et de rupture de stock imminente, et au vu de la multiplicité des indications d'utilisation du PEGASYS identifiées à ce stade, potentiellement non exhaustives, nous sollicitons l'expertise de l'INCa pour établir des recommandations nationales quant à la priorisation des indications du PEGASYS en situation de rupture de stock.

En vous remerciant pour votre retour quant à cette sollicitation et restant à votre disposition pour en discuter plus avant, je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, mes sincères salutations.

Isabelle SAINTE-MARIE
Directrice adjointe
de la Direction Médicaments I
(DM1)

ANNEXE 4 : UTILISATION DE L'INTERFÉRON ALFA DANS LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ, LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE ET LA MYÉLOFIBROSE – POSITION DU GROUPE FIM

UTILISATION DE L'INTERFERON ALPHA DANS LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ, LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE ET LA MYELOFIBROSE
Position du groupe France Intergroupe des syndromes Myéloprolifératifs (FIM)
Avril 2024

Avis du FIM sur le besoin médical dans les trois indications du CPC concernant l'utilisation du Pegasys dans le traitement de la PV, la TE et la MF. Alternatives au traitement par Pegasys et possibilité de relais thérapeutiques dans certaines situations sans perte de chance pour les patients.

Positionnement de la question :

Si l'on considère les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans la polyglobulie de Vaquez (PV), l'hydroxyurée a l'AMM en première intention et le ruxolitinib et le pipobroman en 2e ligne pour les patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. Dans la thrombocytemie essentielle (TE), on peut utiliser l'hydroxyurée en première ligne et l'anagrélide en deuxième intention. Enfin, dans la myélofibrose, seul le ruxolitinib a l'AMM.

Cependant, depuis maintenant plus de 40 ans, on utilise l'interféron alpha dans ces 3 syndromes myéloprolifératifs. En effet, de très nombreuses études ont montré son efficacité aussi bien dans la PV que dans la TE ou la myélofibrose. Au fil du temps, diverses formes pharmacologiques ont été utilisées. Clairement, le développement de formes pégyliées a permis d'améliorer la tolérance au traitement par interféron et d'augmenter la durée de l'exposition des patients à ce traitement. Celui-ci permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes durables dans la TE et la PV, y compris après arrêt du traitement. Les avantages du traitement par interféron par rapport aux autres molécules notamment à l'hydroxyurée est son absence claire d'effet mutagène, ainsi qu'une efficacité ciblée, comme le démontre l'obtention de réponses moléculaires profondes. Toutes les recommandations internationales (European LeukemiaNet, ESMO, NCCN, Guidelines britanniques du BCSH) suggèrent maintenant d'utiliser l'interféron-alpha en première ligne : au même niveau que le hydroxyurée dans la polyglobulie de vaquez et de façon préférentielle à l'hydroxyurée pour les patients âgés de moins de 60 ans, et souvent en première ligne également dans la thrombocytemie essentielle. Sa place dans la myélofibrose reste plus marginale, réservé le plus souvent aux formes débutantes ou peu avancées de la maladie, comme l'a démontré le groupe français. En termes de toxicité, les effets indésirables de l'interféron sont très bien connus et aucune différence n'a jamais été rapportés dans les études de syndrome myéloprolifératif par rapport à celles effectuées notamment chez les patients porteurs d'hépatite virale, ou rapportés depuis des années par la pharmacovigilance dans cette population.

Malheureusement, les laboratoires commercialisant les interférons de première génération puis pégyliés (incluant le Pegasys®) dans les hépatites virales, n'ont jamais conduit d'étude dans les syndromes myéloprolifératifs permettant un enregistrement dans cette indication dans le cadre de l'AMM des interférons commercialisés en France. Le FIM s'était donc porté candidat pour mener une étude dans le cadre de l'appel à projet de l'ANSM de 2013 (axe 2) « Evaluation de l'usage hors AMM des Interférons pégyliés dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs, en France » mais ce projet n'avait pas été retenu. De ce fait, l'utilisation des interférons dans le traitement des néoplasies myéloprolifératives reste hors AMM alors que son intérêt est reconnu de façon évidente désormais. L'accès au PEGASYS dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a été accordée en décembre 2022, ce qui en a entraîné un usage croissant.

Un espoir d'AMM pour un interféron est réapparu avec le développement plus récent (2015-2022) du Ropeginterféron alpha 2b (Besrémi®). Par rapport aux autres formes de peg-interférons, le ropeginterféron a l'avantage d'une demi-vie plus longue, permettant un rythme d'administration plus

espacé (tous les 15 jours à la phase initiale, puis une fois par mois en entretien), ce qui peut contribuer à son profil de tolérance favorable, avec une incidence d'effets indésirables comparables, bien que différents, entre le ropeginterféron et le bras contrôle (composé majoritairement d'hydroxyurée) dans les essais d'enregistrement PROUD PV et CONTINUATION-PV. Associé à l'obtention d'une proportion importante de réponse moléculaires profondes unique au groupe traité par ropeginterféron, ces études ont clairement démontré l'intérêt de ce traitement ce qui a permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché européenne (EMA) ainsi qu'américaine (FDA). Cependant, la décision récente de la HAS a malheureusement fermé pour l'instant l'accès à ce médicament en France.

Analyse du problème posé et conséquences médicales :

Une étude observationnelle du FIM (étude COVIM) à inclus environ 1750 patients porteurs de SMP vus de manière consécutive en consultation en France entre Mai 2020 et Décembre 2021, nous permettant d'avoir une idée précise de la proportion de patients actuellement en cours de traitement par interféron alpha. Au total, 284 (16%) de ces patients recevaient de l'interféron. Parmi ceux-ci 154 (54%) étaient porteurs de PV (alors que les PV représentent 30% des NMP), 99 (35%) avaient une TE (pour une proportion de 60% des NMP) et 31 (11%) une myélofibrose (pour 10% des NMP). Au vu des fréquences relatives de la PV (600 nouveaux cas / an en France), TE (1200 nouveaux cas / an) et MF (200 nouveaux cas / an) dans la population, il est donc clair que l'utilisation actuelle des interférons dans les NMP n'est pas restreinte à une pathologie mais est utilisée quasi dans la même proportion dans chacune des 3 néoplasies myéloprolifératives, bien que son utilisation semble plus fréquente dans la PV.

Le FIM avait également conduit en 2018 une enquête par correspondance auprès des hématologues et des internistes français quant à leurs pratiques concernant les syndromes myéloprolifératifs qui avait recueilli 120 réponses. Cette étude a été reconduite en 2023 afin de mesurer les évolutions dans les traitements des NMP. L'interféron alpha était déjà en 2018 le traitement de premier choix pour les patients porteurs de PV de moins de 40 ans, proposé également par 37% des répondants contre 45% préférant commencer par l'hydroxyurée pour les patients de 40 à 60 ans. En 2023 ces chiffres ont augmenté : 75 % des praticiens ayant répondu à l'étude privilégient l'interféron en 1^{ère} intention pour les patients de moins de 60 ans avec indication de traitement, et 24 % pour les patients de plus de 60 ans. L'interféron était également aussi souvent proposé que le ruxolitinib en deuxième ligne.

Au total, le FIM considère (comme toutes les groupes collaboratifs et sociétés savantes dans le monde qui ont émis des recommandations sur les NMP) que l'interféron alpha a une place centrale dans la prise en charge actuelle des NMP, et en particulier de la PV. Que les données de dizaines d'études de phase 2 ou rétrospectives ont parfaitement défini son efficacité clinique, et plus récemment sa capacité à pouvoir diminuer de manière spécifique, et même éradiquer dans une proportion non négligeable de patients les cellules porteuses de la mutation JAK2V617F, ouvrant la perspective d'arrêts thérapeutiques, à l'image de ce qui a été obtenu dans la leucémie myéloïde chronique. A notre connaissance, c'est le seul médicament susceptible d'obtenir de tels résultats. Le profil de toxicité est par ailleurs parfaitement connu y compris sur le long terme ce qui constitue une donnée importante pour des pathologies chroniques, et il a été récemment encore mieux défini au cours d'utilisation prolongée dans le cadre spécifique de la PV (données disponibles après 6 ans de suivi) dans l'étude CONTINUATION-PV avec le Ropeginterferon alpha 2b.

Les diminutions de production et ruptures d'approvisionnement touchant la production et la commercialisation du Pegasys® (qui a été récemment rendu accessible en France pour les syndromes myéloprolifératifs depuis début 2023 dans un cadre du PUT compassionnel) menacent la prise en charge des patients et questionne de nouveau sur la place du Besrémi® comme alternative au

traitement par Pegasys® Ne pas pouvoir prescrire ce médicament, titulaire d'une AMM européenne dans la PV, constitue donc actuellement un problème, puisque nous sommes contraints à utiliser la seule formulation accessible qu'est le Pegasys® pour les patients.

Avis du FIM sur le besoin médical et possibilités de relais thérapeutique :

Les alternatives thérapeutiques accessibles pour la prise en charge des néoplasies myéloprolifératives ne peuvent être considérées comme des alternatives thérapeutiques équivalentes :

- dans la PV et la TE: les effets toxiques de l'exposition prolongée à l'hydroxyurée notamment sur le plan cutané ne peut faire retenir cette option pour les patients jeunes ou aux antécédents de carcinome cutané;
- dans la PV, le risque carcinologique et immunosuppresseur du ruxolitinib ne peut faire retenir ce traitement pour tous les patients, et les risques liés à une exposition prolongée ne sont pas connus. L'effet leucémogène du pipobroman est bien établi et ne permet d'envisager cette option que pour les patients les plus âgés avec espérance de vie limitée sans autre alternative thérapeutique.
- dans la TE, l'anagrélide est associé à des effets indésirables et événements cardio-vasculaires qui ne permet pas l'utilisation de ce traitement pour tous les patients.
- dans la myélofibrose, le bénéfice de l'interféron mis en évidence pour les formes précoces n'a pas été établi par d'autres molécules.

Sur l'ensemble des connaissances acquises, le FIM considère qu'il n'y a pas d'alternative équivalente au traitement par Interféron pegylé actuellement dans le traitement des NMP en termes de rapport bénéfice/risque. Les indications de ce traitement dans les différentes NMP tendent plutôt à augmenter qu'à se restreindre. Une rupture d'approvisionnement serait probablement associée à une augmentation du risque de perte de réponse au traitement ou d'effets secondaires potentiellement sévères (risque oncologique des inhibiteurs de JAK2 / ruxolitinib notamment) et donc à un risque d'augmentation de la morbi-mortalité pour les patients.

Le FIM s'interroge d'ailleurs actuellement sur l'intérêt que pourrait avoir une étude prospective portant sur les conséquences de cette rupture de soins afin d'en mesurer précisément les conséquences et ne reposant pas uniquement sur l'avis d'experts.

L'alternative thérapeutique au Pegasys® serait donc le Besremi® et les raisons qui ont poussé l'HAS à refuser le remboursement de ce traitement (essentiellement l'absence de bénéfice supplémentaire statistiquement significatif par rapport à l'utilisation du Pegasys®) devraient être levées en cas d'absence de Pegasys®. Les résultats de l'étude CONTINUATION-PV ont par ailleurs été publiés depuis la décision de l'HAS, témoignant d'un bénéfice clinique (survie sans événement) pour les patients ayant poursuivi le ropeginterféron comparativement aux patients du bras contrôle.

C'est dans ce cadre contraint et non satisfaisant scientifiquement et médicalement, qu'une RTU pour le Besremi® pourrait être utile.