

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 annuel de synthèse n°2 (période couverte : du 06 janvier 2024 au 05 janvier 2025)

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 commercialisé en France depuis 2003. Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), ses indications thérapeutiques sont :

- Hépatite chronique B

Patients adultes

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif ou négatif chez des patients adultes ayant une maladie hépatique compensée avec une réplication virale, une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

Population pédiatrique âgée de 3 ans et plus :

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'HCB AgHBe positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une réplication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées.

- Hépatite chronique C

Patients adultes

Pegasys est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez des patients ayant une maladie hépatique compensée. Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC).

Population pédiatrique âgée de 5 ans et plus :

L'association de Pegasys et de la ribavirine est indiquée dans le traitement de l'HCC chez des enfants âgés de 5 ans et plus et des adolescents naïfs de traitement et ayant un acide ribo nucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) sérique positif.

En septembre 2024, deux nouvelles indications thérapeutiques ont été autorisées pour les seringues préremplies :

- *en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la polyglobulie vraie,*
- *en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la thrombocythémie essentielle.*

Ce rapport constitue le deuxième rapport périodique de synthèse au titre du CPC PEGASYS, établi le 2 décembre 2022 et initié 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,
- Thrombocythémie 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

En raison 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, aucune collecte de données cliniques spécifique n'a été mise en place chez les patients traités dans le cadre du CPC.

Une estimation du nombre de patients traités par Pegasys au cours de l'intervalle couvert par ce rapport pour les indications couvertes par le CPC, réalisée à partir de la base des recommandations de l'INCa (Institut national du cancer), est la suivante :

- 1 650 patients pour la polyglobulie vraie
- 1 400 patients pour la thrombocythémie essentielle
- 200 patients pour la myélofibrose primitive et secondaire

Ainsi, le nombre de patients couverts par le CPC sur la période considérée par ce rapport est estimé à environ 3 250. Sur la base des informations disponibles, l'exposition des patients en 2024 reflète largement la poursuite de la population traitée en 2023. Par ailleurs, les données publiées par l'INCa ne permettant pas une estimation spécifique à la période considérée, et compte tenu du caractère chronique des pathologies concernées, le nombre de patients est considéré comme stable quelle que soit la période d'analyse. Par conséquent, l'exposition cumulée depuis le début du CPC (à compter du 6 janvier 2023) est estimée au même niveau, soit environ 3 250 patients traités pour ces indications.

Au cours de la période couverte par le rapport, un total de 412 cas concernant l'utilisation de Peg-IFN α -2a en France a été reçu par le titulaire de l'AMM (MAH). L'indication était renseignée dans 219 cas, dont 109 cas avec une indication relevant du CPC (thrombocythémie essentielle (n = 58), polyglobulie vraie (n = 42), myélofibrose (n = 10)). Un cas rapportait 2 indications.

La majorité des cas concernait des femmes (n = 64), puis des hommes (n = 44) ; le sexe était inconnu dans 1 cas. Dans 41 cas, la classe d'âge était renseignée et montrait une prédominance de déclarations chez l'adulte (n = 25), suivie des sujets âgés (n = 16) ; l'âge médian des cas rapportés était de 62 ans (étendue : 24–85 ans).

Ces 109 cas ont rapporté un total de 282 événements, dont 247 (87,6 %) non graves et 35 (12,4 %) graves, 200 attendus (70,9 %) et 82 inattendus (29,1 %).

Dix (10) événements graves et inattendus ont été rapportés dans 8 cas avec indication CPC : cytolyse hépatique (n = 3), parkinsonisme (n = 1), avortement spontané (n = 1), aplasie médullaire (n = 1), hyponatrémie (n = 1), atteinte hépatique cholestatique (n = 1), altération de l'état général (n = 1), maladie de Basedow (n = 1).

Trois (3) événements ont été évalués comme non reliés, l'azithromycine, médicament co-suspect, ayant été identifié comme un facteur confondant majeur.

La causalité a été évaluée comme possible pour les 7 événements restants :

- néanmoins, pour 3 événements, des facteurs confondants étaient présents (tels que le médicament co-suspect pipobroman, les antécédents médicaux, les pathologies sous-jacentes, les traitements concomitants, les facteurs de risque ainsi que des facteurs environnementaux potentiels et des facteurs génétiques) ;

- pour un (1) événement, des informations importantes étaient manquantes, notamment la description de l'événement, les données biologiques et l'évaluation clinique ;
- les 3 événements restants ont été évalués comme possibles compte tenu d'une chronologie compatible entre l'administration du médicament et la survenue des événements.

En conclusion, bien que le rôle du Peg-IFN α -2a ne puisse être totalement exclu, ces cas présentent des facteurs confondants tels que des pathologies sous-jacentes, ou sont peu informatifs (données manquantes : antécédents médicaux et/ou traitements concomitants).

A noter parmi ces cas, un cas rapportant une maladie de Basedow. Les effets auto-immuns, incluant les dysfonctionnements thyroïdiens (hyper- et hypothyroïdie), sont des effets indésirables bien connus du (peg)interféron alfa-2a et sont adéquatement pris en compte dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), avec des recommandations claires de surveillance de la fonction thyroïdienne. La maladie de Basedow représentant la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie et étant diagnostiquée sur la base d'anomalies biologiques de routine déjà couvertes par le RCP et à l'issue de l'évaluation des données disponibles, le titulaire de l'AMM considère qu'aucune mise à jour de l'information produit n'est nécessaire.

De façon cumulative, un total de 479 cas concernant l'utilisation de Peg-IFN α -2a en France a été reçu par le MAH, dont 134 cas concernaient l'utilisation de Peg-IFN α -2a dans le traitement de syndromes myéloprolifératifs inclus dans le CPC. Les cas concernaient majoritairement des femmes ($n = 76$), suivies des hommes ($n = 57$) et d'un cas de sexe inconnu ($n = 1$). Dans 64 cas, la classe d'âge était renseignée et montrait une prédominance de déclarations chez l'adulte ($n = 40$), suivie des sujets âgés ($n = 23$) et d'un cas néonatal ($n = 1$) ; l'âge médian des cas rapportés était de 61,5 ans (étendue : 0–85 ans). Ces 134 cas ont rapporté un total de 358 événements, dont 299 (83,5 %) non graves et 59 (16,5 %) graves, 243 attendus (67,9 %) et 115 inattendus (32,1 %).

Conclusion

Sur la base des données présentées dans le rapport, incluant les données CPC, l'expérience post-AMM, les données de pharmacovigilance et la littérature publiée, il est conclu qu'aucune modification du profil de sécurité du Peg-IFN alfa-2a n'a été mise en évidence.

L'analyse des cas avec indication relevant du CPC n'a mis en évidence aucun nouveau problème majeur de sécurité. En résumé, le profil de sécurité apparaît conforme au profil de sécurité connu du Peg-IFN alfa-2a.