

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

3 décembre 2014

**VERCYTE 25 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 348 727 3 0)

Laboratoire DELBERT

DCI	pipobroman
Code ATC (2011)	L01AX02 (agent antinéoplasique, classe des alkylants)
Motif de l'examen:	<b>Renouvellement de l'inscription Modification du libellé d'indication</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide. »</b>

<b>SMR</b>	<b>important</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de seconde intention à envisager en cas d'échec au traitement par hydroxycarbamide (HYDREA), et préférentiellement chez les patients âgés (avis d'experts).</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 25 mai 1983 Rectificatif AMM 4 novembre 2013 : restriction de l'indication et des conditions de prescription et de suivi. Rectificatif AMM 10 septembre 2014 : transfert de l'AMM des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS à DELBERT SAS, également nouvel exploitant de cette spécialité.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.

Classification ATC	2011 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AX Autres agents alkylants L01AX02 pipobroman
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité VERCYTE 25 mg, comprimés réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26/01/2010 (JO du 13/10/2010).

Dans son précédent avis du 10 février 2010, la Commission avait considéré que le service médical rendu par cette spécialité restait important dans l'indication du traitement des polycytémies vraies (maladie de Vaquez) sous réserve des résultats de l'enquête nationale en cours de pharmacovigilance relative à la tolérance sous VERCYTE (pipobroman).

Suite aux résultats de cette enquête et au regard de l'évolution des connaissances, l'ANSM a décidé de modifier les rubriques de l'AMM (révision du 4 novembre 2013 en annexe) de ce médicament, en restreignant notamment son indication au traitement de la polyglobulie primitive aux seuls patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide (alors qu'il était auparavant indiqué dans le traitement de la polycythémie vraie ou maladie de Vaquez). Sa prescription est désormais réservée aux médecins hospitaliers compétents en maladie du sang et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM et exploitant de la spécialité VERCYTE a changé : depuis le 10 septembre 2014, il s'agit du laboratoire DELBERT SAS (en remplacement des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS). La Commission prend acte de ce changement.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Traitement d'attaque :  
1 mg/kg/jour, soit 2 à 3 comprimés en prises fractionnées.

En cas de réponse hématologique non satisfaisante 1 mois après le début du traitement, la posologie quotidienne peut être augmentée à 1,5 voire 3 mg/kg/jour, en prises fractionnées, sous couvert d'une surveillance hématologique stricte.

Traitement d'entretien :  
Un tel traitement est habituellement instauré lorsque l'hématocrite a été ramené à 50-55 %.  
La dose quotidienne sera alors de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour. »

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents de VERCYTE sont les médicaments indiqués en échec du traitement par hydroxycarbamide ou hydroxyurée (HYDREA) d'une polyglobulie primitive.

Selon l'ELN, des médicaments peuvent aussi être utilisés (hors AMM en France) comme l'interféron-alpha en alternative à l'hydroxyurée (étude comparative de phase III en cours<sup>1</sup>) et le busulphan.

#### ► Conclusion

**Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse ayant une AMM dans cette indication.**

---

<sup>1</sup> n° NCT01259856 dans la base Clinicaltrials.gov

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Italie	Oui	Remboursé sauf dans la leucémie myéloïde chronique. Médicament soumis à prescription médicale

En Italie, VERCYTE a l'AMM dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez, de la leucémie myéloïde chronique, en particulier chez les sujets résistants à la thérapie par busulfan, et comme traitement de première intention de la thrombocytopénie essentielle chez les patients à haut risque d'événements thrombo-emboliques.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	13 septembre 2000 (renouvellement d'inscription)
<b>Indication</b>	Polycythémie vraie (maladie de Vaquez).
<b>SMR</b> (libellé)	important
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	14 février 2001 (renouvellement)
<b>Indication</b>	Polycythémie vraie (maladie de Vaquez).
<b>SMR</b> (libellé)	important
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19 janvier 2005 (renouvellement d'inscription)
<b>Indication</b>	Polycythémies vraies (maladie de Vaquez).
<b>SMR</b> (libellé)	<p>Important : La polycythémie vraie est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques artériels et veineux (en particulier chez le sujet âgé), et par la survenue de complications (myélofibrose, leucémie aiguë myéloïde).</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables du pipobroman est important. Ce médicament peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention. Il existe des alternatives médicamenteuses (hydroxyurée) et non médicamenteuses (injection de phosphore 32 radioactif).</p> <p>Le service médical rendu par VERCYTE 25 mg (pipobroman) dans la prise en charge de la polycythémie vraie est important.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	Le pipobroman (VERCYTE 25 mg), lors de sa commercialisation, a représenté un apport majeur dans le traitement de la polycythémie vraie, au même titre que l'hydroxyurée. Il conserve une place majeure dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour la prise en charge des patients ayant une polycythémie vraie.
<b>Population cible</b> (libellé)	La population cible de VERCYTE 25 mg est définie par les patients ayant une polycythémie vraie. La polycythémie vraie est une maladie rare et chronique. Son incidence est de l'ordre de 0,7 à 2,6 pour 100 000, soit 430 à 1600 cas annuels. Le nombre de ces cas relevant d'un traitement par pipobroman n'est pas connu. La prévalence peut être approchée à partir de ces données d'incidence et d'une durée moyenne de survie estimée à 15 ans : elle serait de 6500 à 24 000 patients.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	10 février 2010 (renouvellement d'inscription)
<b>Indication</b>	Polycythémies vraies (maladie de Vaquez).
<b>SMR</b> (libellé)	<p>Le service médical rendu reste important dans les indications de l'A.M.M. sous réserve des résultats de l'enquête officielle en cours de pharmacovigilance relative à la tolérance sous VERCYTE (pipobroman).</p> <p>Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.</p> <p>La Commission souhaite être tenue informée dès que disponible des résultats de l'enquête de pharmacovigilance.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.
<b>Etude demandée</b>	L'avis est rendu dans l'attente des résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis le précédent avis, le laboratoire a présenté de nouvelles données cliniques pour le pipobroman dans le traitement de la maladie de Vaquez. Il s'agit des résultats d'une étude clinique débutée en 1980 qui a comparé l'efficacité et les effets indésirables de l'hydroxycarbamide et du pipobroman<sup>2)</sup> en traitement au long cours.

Concernant la sécurité d'utilisation du pipobroman dans le traitement de la maladie de Vaquez, on dispose désormais des résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance réalisée par l'ANSM ainsi que ceux d'une étude rétrospective<sup>3)</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude comparative versus hydroxycarbamide

	<b>Etude FPSG (French Polycythemia Study Group)</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et les effets indésirables du pipobroman à ceux de l'hydroxycarbamide au long cours chez des patients ayant la maladie de Vaquez.. Le pipobroman ou l'hydroxycarbamide ont été prescrit comme traitement de 1 <sup>ère</sup> intention.
<b>Méthode<sup>4</sup></b>	Etude comparative, randomisée, ouverte Après une phase comparative entre les deux principes actifs d'une durée de 6 mois, lors de la phase de suivi, les patients pouvaient changer de traitement pour le comparateur.
<b>Population étudiée</b>	
<b>Critères d'inclusion</b>	Patients de 65 ans ou plus ayant une maladie de Vaquez
<b>Critères de non inclusion</b>	Patients non traités précédemment par radiothérapie ou chimiothérapie
<b>Groupes de traitement</b>	Hydroxycarbamide (HU) : 25 mg/kg/j puis 10-15 mg/kg/j ou Pipobroman (PIPO) : 1,25 mg/kg/j puis 0,4 – 0,7 mg/kg/j
<b>Déroulement de l'étude</b>	Le schéma de l'étude (flow chart) est présenté ci-dessous.
<b>Traitements associés</b>	Sans objet
<b>Critère de jugement principal</b>	Médiane de survie globale (versus population générale et entre les deux groupes)
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Apparition de leucémies aiguës myéloblastiques ou de myélofibroses primitives Complications vasculaires
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	
<b>Analyse statistique</b>	Intention de traiter Courbes de survie de Kaplan-Meier

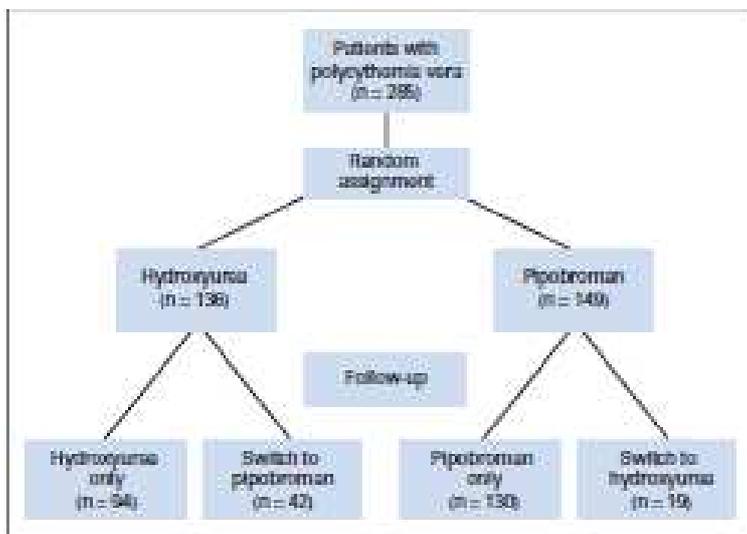
<sup>2</sup> Kiladjian et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol 2011; 29:3907-13.

<sup>3</sup> Tefferri et al., Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia 2013;27 : 1874-81.

<sup>4</sup> Najean Y, Rain JD for the French Polycythemia Study Group. Treatment of Polycythemia Vera: The Use of Hydroxyurea and Pipobroman in 292 Patients Under the Age of 65 Years. Blood 1997;90: 3370-3377.

## Résultats :

Schéma de l'étude :



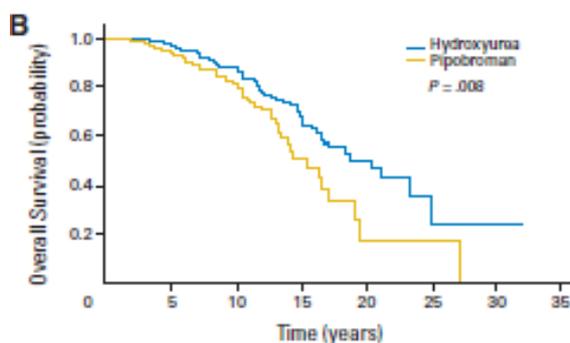
Un total de 295 patients a été inclus. Les résultats définitifs de l'étude sont ceux après un suivi médian de 16,3 ans. L'âge moyen à l'inclusion a été de 55 ans, 125 (54%) étant de sexe masculin. A noter, 27 patients ont été inclus alors qu'ils étaient âgés de plus de 65 ans.

Au total en fin de suivi, 94 patients (33%) ont été traités uniquement par HU et 130 patients (46%) uniquement par PIPO. Soixante et un patients (21%) ont reçu successivement les deux médicaments. Les caractéristiques cliniques et hématologiques et les facteurs de risque cardiovasculaires des patients étaient similaires à l'inclusion.

L'analyse en intention de traiter ITT a concerné 285/295 patients.

### Critère principal de jugement

La médiane de survie a été de 17 ans en moyenne pour la cohorte, ce qui correspond à un taux de mortalité standardisé (ratio nombre de décès observés/nombre de décès attendus) significativement supérieur à celui de la population générale appariée sur l'âge et le sexe (de +1,84). La médiane de survie a été plus faible dans le groupe PIPO (15,4 ans) que dans le groupe HU (20,3 ans),  $p < 0,008$ . La différence est cliniquement pertinente.



Médiane de survie (HU et PIPO) dans la population en intention de traiter.

Aucune interaction sur l'âge (< ou > 65 ans) n'a été mise en évidence (test d'hétérogénéité  $P = 0,17$ ).

Dans la mesure où 21% des patients inclus ont changé de traitement en cours d'étude, une analyse des résultats selon le sens du changement a été effectuée à l'aide d'un modèle de Cox. Chez les patients ayant débuté par HU, le passage au traitement par PIPO a augmenté le risque de décès (HR=2,06, IC95% [1,09 ; 3,87], p=0,026. Le passage du traitement par PIPO pour HU n'a pas entraîné d'augmentation de ce risque (HR=1,37, IC95% [0,61 ; 3,08], p=0,45).

## 08.2 Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de l'étude clinique au long cours (Kiladjian et al)

Après 10, 15 et 20 ans de suivi :

Leucémie aiguë myéloblastique/syndrome myéloblastique (LAM/SM) : leur incidence cumulée a été moindre sous HU (respectivement 6,6 % ; 16,5 % ; 24 %) que sous PIPO (13% ; 34 % ; 52 %) p<0,004, population ITT. Des résultats similaires sont observés si l'analyse tient compte de la durée de traitement sous HU ou sous PIPO.

Myélofibrose : leur incidence n'a pas été différente entre les deux groupes dans la population ITT. En revanche, selon l'analyse complémentaire tenant compte de la durée de traitement sous HU ou sous PIPO, l'incidence des myélofibroses à 10, 15 et 20 ans a été moindre sous PIPO (5 %, 10 % et 21 %) que sous HU (15 % ; 24 % et 36 %), p<0,02.

Complications vasculaires

Elles ont été observées chez 85 patients. Des thromboses ont été rapportées chez 80 patients, des hémorragies chez 5 patients, des thromboses + hémorragies chez 5 patients. Aucune différence entre les 2 produits à l'étude (HU et PIPO) n'a été mise en évidence.

### 8.2.2 Données issues de pharmacovigilance

Lors du Comité Technique de pharmacovigilance de l'Afssaps du 5 mai 2009, un cas d'aplasie médullaire d'évolution fatale survenu au cours d'un traitement par VERCYTE (pipobroman) chez une patiente ayant une thrombocytémie essentielle a été analysé. La recherche effectuée alors dans la base nationale de pharmacovigilance a fait apparaître des cas d'effets indésirables graves et inattendus sous VERCYTE, non mentionnés dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP. En juin 2009, une enquête de pharmacovigilance concernant VERCYTE a alors été confiée au centre régional (CRPV) de Saint-Etienne. Elle porte sur les données disponibles (données fournies par le laboratoire et notifications aux CRPV) depuis 1970 (la date de commercialisation du médicament en France) et jusqu'au 31 mai 2009.

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance pour la spécialité VERCYTE (pipobroman) sont désormais disponibles :

Résumé des données de pharmacovigilance présentées lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010 (Afssaps, 23 janvier 2011),

« Un total de 154 notifications rapportant 272 effets indésirables a été analysé. Parmi les cas rapportés, 67 (43,5%) sont graves (dont 12 décès) et 66 sont non graves. Les 12 cas de décès sont représentés par 4 cas d'acutisations, 6 cas d'aplasies médullaires, un cas d'anémie avec insuffisance respiratoire et un infarctus du myocarde.

Parmi les 272 effets indésirables (EI), on retrouve : 77 cas d'atteintes hématologiques ou tumeurs bénignes, malignes et non précisées (28.3 % des effets indésirables), se répartissant en 18 cas d'acutisations (leucémies aiguës, syndrome myélodysplasique, myélofibrose), 22 cas d'aplasie médullaire ou pancytopenies et 37 cas divers. Les patients transforment leur maladie en phase aiguë à 9 ans et 10 mois, en moyenne, de traitement par le pipobroman alors que leur maladie est diagnostiquée depuis 13 ans en moyenne.

Les patients développent une aplasie ou une pancytopenie à 7 mois seulement, en moyenne, de traitement par le pipobroman. Les autres effets indésirables rapportés sont des atteintes cutanées

(19.5%), hépatiques (7.7%), gastrointestinales (7.7%), des troubles généraux (5.9%), des affections respiratoires (5.1%), des atteintes rénales (3.7%) ainsi que des atteintes du système nerveux et des atteintes cardiaques (3.3%). »

En conséquence, les experts du groupe de travail de l'ANSM (GTOH) ont considéré que VERCYTE était devenu « un produit de niche mais reste néanmoins un traitement utile de la polyglobulie chez les patients intolérants à l'HYDREA (ou à l'interféron, en soulignant que ce dernier n'a pas l'AMM dans cette indication) ».

### 8.2.3 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont donc été réalisées en particulier suite aux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance. Les rubriques modifiées du RCP font l'objet d'un tableau en annexe. Parmi ces modifications, les points essentiels sont les suivants :

- VERCYTE doit être « utilisé avec précaution chez les patients récemment traités par radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant). »
- « le pipobroman est un agent alkylant cytotoxique qui peut entraîner la survenue de cancers et leucémies secondaires à long terme, et ce d'autant plus que la durée du traitement est longue, justifiant ainsi une surveillance clinique régulière. » Rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi :
- VERCYTE ne doit pas être utilisé avec d'autres antinéoplasique et la radiothérapie (risque d'aplasie médullaire irréversible), et ne doit pas être utilisé en association avec le vaccin contre la fièvre jaune (risque de maladie vaccinale généralisée mortelle).
- « Des leucémies aiguës, des syndromes myélodysplasiques, des myélofibroses et des cancers solides ont été rapportés dans la littérature et dans les données de postmarketing. » Rubrique Effets indésirables :
- VERCYTE est contre-indiqué pendant la grossesse, et le RCP précise que l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec pipobroman.

Concernant la surveillance du traitement, le RCP précise que :

- « Un hémogramme et un taux de réticulocytes doivent être pratiqués avant le début du traitement puis régulièrement au cours du traitement.
- Un traitement ne peut être débuté que si le nombre de leucocytes est supérieur à 3000/mm<sup>3</sup> et les plaquettes supérieur à 150 000/mm<sup>3</sup>.
- Suspendre le traitement si le nombre de leucocytes devient inférieur à 3000/mm<sup>3</sup> ou si le nombre des plaquettes devient inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>. Celui-ci pourra être repris prudemment lorsque le nombre des leucocytes ou des plaquettes sera normalisé. »

### 8.2.4 Etude rétrospective

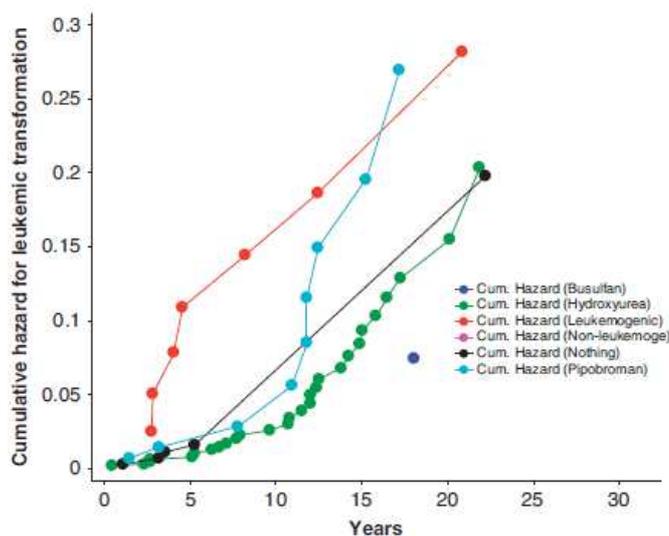
L'effet leucémogène du PIPO a été suggéré également dans une étude rétrospective internationale<sup>3</sup> (Italie, Autriche, USA) évaluant la survie et le pronostic à long terme de patients atteint de Maladie de Vaquez (MV) selon la définition de l'OMS 2008. Les données de 1 545 patients adultes ayant une MV depuis moins de 1 an ont été évalués. Cette étude avaient plusieurs objectifs : description de présentation initiale de la maladie, recherche de différences sémiologiques et évolutives en fonction du sexe, comparaison de la survie avec celle de la population générale, étude des principaux facteurs pronostiques de la maladie et des effets potentiellement leucémogènes des traitements utilisés.

#### Résultats

La survie médiane a été estimée à 14,1 ans, et a été significativement plus brève que celle de la population générale de sujets de même âge, avec notamment une différence significative ( $p < 0,001$ ) pour la cohorte de 337 patients de la Mayo Clinic (site ayant le suivi le plus complet). Un âge avancé, un épisode de thrombose veineuse, une hyperleucocytose ou un caryotype anormal

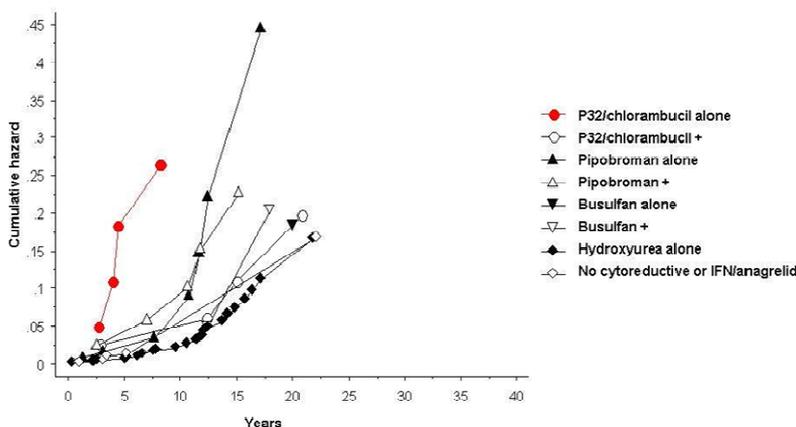
ont été considérés comme des facteurs pronostiques négatifs de survie alors qu'un prurit a été associé à une survie prolongée. Le risque de transformation en leucémie aiguë myéloblastique (LAM) a été de 2,3% à 10 ans et 5,5% à 15 ans.

Le traitement par PIPO, de même que celui par chlorambucil, P32, a été associé à un risque leucémogène plus important et plus précoce que sous traitement par HU ou qu'en l'absence de traitement cytoréducteur (cf. graphique ci-dessous).



Incidence cumulée et délais d'apparition d'une transformation leucémogène chez 1 545 patients exposés à des médicaments cytoréducteurs. Agents leucémogènes : chlorambucil, P32 et agents alkylants. Non leucémogènes = interféron ou anagrélide. « Nothing » : aucun agent cytoréducteur.

Cumulative hazard for leukemic transformation of polycythemia vera among 1,545 patients stratified by cytoreductive drug they were exposed to



Incidence cumulée et délais d'apparition d'une transformation leucémogène chez 1 545 patients exposés à des médicaments cytoréducteurs<sup>5</sup>.

### 08.3 Données d'utilisation/de prescription

Lors du précédent avis, selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile août 2008), VERCYTE avait fait l'objet de 9 000 prescriptions. En 2013, le laboratoire fait état d'un volume de vente très faible (4 200 boîtes par mois en moyenne). Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

<sup>5</sup> Information supplémentaire site éditeur in <http://www.nature.com/leu/journal/v27/n9/supinfo/leu2013163s1.html>

## 08.4 Résumé & discussion

De nouvelles données cliniques pour VERCYTE (pipobroman) dans la maladie de Vaquez sont disponibles depuis le précédent avis de la Commission du 10 février 2010. Il s'agit principalement des résultats d'une étude clinique randomisée ayant inclus 295 patients âgés de moins de 65 ans avec une maladie de Vaquez et traités en 1<sup>ère</sup> intention par pipobroman ou par hydroxycarbamide, les données provenant d'une enquête nationale de pharmacovigilance et d'une étude rétrospective de tolérance.

Dans cette étude et sur les 285 patients analysés, après un suivi médian de 16,3 ans :

- les patients recevant un médicament cytoréducteur (pipobroman ou hydroxyurée) avaient une espérance de vie réduite en comparaison à celle de la population générale (médiane de survie de 17 ans, ce qui correspond à un taux de mortalité standardisé (ratio nombre de décès observés/nombre de décès attendus) augmenté de 1,84 comparé à celui de la population générale appariée sur l'âge et le sexe),
- les patients du groupe pipobroman avaient en comparaison à ceux du groupe hydroxycarbamide une survie médiane réduite (médiane de survie de 15,4 ans dans le bras PIPO versus 20,3 ans dans le groupe HU,  $p < 0,008$ ). Cette différence est cliniquement pertinente.
- un risque leucémogène accru dans le groupe pipobroman avec une incidence cumulée de leucémie aiguë myéloblastique/syndrome myéloblastique après 10, 15 et 20 ans de suivi de, respectivement, 13% ; 34 % ; 52 % par comparaison au groupe HU (avec respectivement 6,6 % ; 16,5 % ; 24 %,  $p < 0,004$ ).

Il n'y a pas eu de différence d'incidence de myélofibrose entre les 2 groupes dans la population ITT mais une moindre incidence dans le groupe PIPO (5 %, 10 % et 21 % avec PIPO) que dans le groupe HU (15 % ; 24 % et 36 %,  $p < 0,02$ ) selon une analyse complémentaire qui tient compte de la durée de traitement sous HU ou sous PIPO.

En 2010, dans une enquête de pharmacovigilance<sup>6</sup> couvrant la période de 1970 à 2009, il a été identifié 279 effets indésirables du pipobroman dont 18 cas de transformation (leucémies myéloblastiques, myélodysplasies, myélofibroses).

L'effet leucémogène du PIPO a été suggéré également dans une étude rétrospective internationale<sup>3</sup> (Italie, Autriche, USA) évaluant la survie et le pronostic à long terme de patients atteint de Maladie de Vaquez (MV) selon la définition de l'OMS 2008. Les données de 1 545 patients adultes ayant une MV depuis moins de 1 an ont été évalués. Dans cette étude, le traitement par PIPO, de même que celui par agents leucémogènes (chlorambucil, P32 ou alkylants) a été associé à un risque leucémogène plus important et plus précoce que sous traitement par HU ou qu'en l'absence de traitement cytoréducteur.

Sur la base de ces données, l'ANSM a décidé de modifier l'AMM de VERCYTE. Le médicament est désormais uniquement indiqué chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La polycytémie vraie (polyglobulie de Vaquez) est un syndrome myéloprolifératif se caractérisant par une augmentation du nombre des érythrocytes dans l'organisme. L'évolution est dominée par le risque de thromboses, qui serait responsable de 45% des décès. Au moment du diagnostic, les facteurs de risques thrombotiques sont un âge supérieur à 60 ans et des antécédents de thrombose. Il existe un risque de transformation en leucémie aiguë myéloblastique ou en

---

<sup>6</sup> Commission nationale de pharmacovigilance, 23 novembre 2010

myélofibrose : une étude suédoise portant sur une cohorte nationale de 11.039 patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif estime à 25% la proportion de patients transformés n'ayant jamais reçu de traitement cytoréducteur<sup>7</sup>.

Les saignées sont indiquées pour faire rapidement baisser l'hématocrite (> 60%) ou le taux d'hémoglobine (> 20 g/dl) afin d'éviter les complications vasculaires dues à l'hyperviscosité sanguine.

C'est le risque de thrombose qui a conduit à utiliser des traitements cytoréducteurs pour les patients à risque. Lorsqu'un médicament cytoréducteur est préconisé, l'hydroxycarbamide (HYDREA) est prescrit en 1<sup>ère</sup> intention. Selon les critères du réseau européen de l'ELN<sup>8</sup>, la résistance ou intolérance à l'hydroxycarbamide doivent être évaluées après 3 mois de traitement à la posologie de 2 g/j. Elles sont définies par l'un des symptômes suivants : nécessité de saignées pour maintenir l'hématocrite à 45%, myéloprolifération non contrôlée (leucocytose > 10 000/mm<sup>3</sup> et thrombocytose > 400 000/mm<sup>3</sup>), splénomégalie massive (débordant le rebord costal de 10 cm) n'ayant pas diminué au moins de moitié, ou cytopénie périphérique malgré une diminution de dose d'hydroxyurée (hémoglobine > 10 g/dl, ou leucocytes < 1 000/mm<sup>3</sup>, ou plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>), ou encore une toxicité non hématologique de l'hydroxyurée (ulcère de jambe par exemple).

Le pipobroman (VERCYTE) est un médicament de seconde intention qui doit être réservé aux patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide.

Selon l'ELN, d'autres médicaments peuvent aussi être utilisés (hors AMM en France) en alternative à l'hydroxyurée, comme l'interféron-alpha et le busulphan.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Vaquez (ou polyglobulie primitive) est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques artériels et veineux (en particulier chez le sujet âgé), et par la survenue de complications (myélofibrose, leucémie aiguë myéloïde).

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique et préventif.

► Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention à envisager en cas d'échec au traitement par hydroxycarbamide (HYDREA), et préférentiellement chez les patients âgés (avis d'experts).

► A ce stade de la stratégie thérapeutique, le rapport efficacité/effet indésirables du pipobroman est important.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VERCYTE 25 mg, comprimés est important dans la nouvelle indication de l'AMM : « Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide. »**

<sup>7</sup> Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? Best Pract Res Clin Haematol 2014;27(2):141-53. doi: 10.1016/j.beha.2014.07.003. Epub 2014 Jul 19. PubMed PMID: 25189725.

<sup>8</sup> Barbui T et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from european leukemia net. J Clin Oncol 2011;29:761-70.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

## 010.2 Population cible

La population cible de VERCYTE est définie par les patients ayant une maladie de Vaquez recevant un traitement cytotoxique en échec à l'hydroxycarbamide/hydroxyurée.

Selon les études, l'incidence annuelle estimée de la maladie de Vaquez est d'environ 1 à 2,8/100 000 soit environ de 600 à 1 600 nouveaux cas par an en France. La prévalence serait d'environ 30/100 000<sup>9</sup>, soit une population cible maximum de l'ordre de 18 000 patients sachant que la proportion de patients en échec à l'hydroxyurée n'est pas connue.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>9</sup> Cf. site internet Orphanet : Polyglobulie de Vaquez. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=FR&data\\_id=8747&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=vaquez&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=8747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=vaquez&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes)

## ANNEXE

Vercyte : tableau de synthèse des changements de RCP

Rubrique	RCP avant le 4/11/2013	RCP après le 4/11/2013
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	Polycythémie vraie (maladie de Vaquez)	Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) <b>chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide</b>
<b>4.2 Posologie/ Mode d'administration</b>	<p><u>Traitement d'attaque</u> : 1 mg/kg/jour soit 2 à 3 comprimés, en prises fractionnées.</p> <p>Si au bout d'un mois de traitement d'attaque à 1 mg/kg/jour on n'obtient pas de réponse hématologique satisfaisante, on peut passer à des doses de 1,5 à 3 mg/kg/jour, sous couvert d'une surveillance hématologique stricte.</p> <p><u>Traitement d'entretien</u> : Celui-ci habituellement entrepris lorsque l'hématocrite a été ramené à 50-55%</p> <p>La dose quotidienne sera alors de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour.</p>	<p><u>Traitement d'attaque</u> : 1 mg/kg/jour soit 2 à 3 comprimés, en prises fractionnées.</p> <p>En cas de réponse hématologique non satisfaisante 1 mois après le début du traitement, la posologie quotidienne peut être augmentée à 1,5 voire 3 mg/kg/jour, en prises fractionnées, sous couvert d'une surveillance hématologique stricte.</p> <p><u>Traitement d'entretien</u> : un tel traitement est habituellement instauré lorsque l'hématocrite a été ramené à 50-55 pour cent.</p> <p>La posologie quotidienne peut être alors de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour.</p>
<b>4.3. Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant en dessous de 15 ans</li> <li>• Grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité au pipobroman ou à l'un de ses constituants.</li> <li>• Vaccin contre la fièvre jaune.</li> <li>• Enfant de moins de 15 ans.</li> <li>• Femme enceinte.</li> </ul>
<b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Myélogrammes et hémogrammes avant le début du traitement, puis régulièrement (deux fois par semaine pour la numération formule globulaire).</p> <p>Si le nombre des leucocytes devient inférieur à 3 000 ou si le nombre des plaquettes est ramené à 150 000 ou moins, il faut suspendre le traitement. Celui-ci pourra être repris prudemment lorsque le nombre des leucocytes ou des plaquettes sera normalisé.</p> <p>Une anémie éventuelle disparaîtra, en général, avec de petites transfusions de sang et la réduction de la posologie. Une chute du taux d'hémoglobine, une augmentation de la bilirubinémie, une</p>	<p>Le pipobroman est un agent alkylant cytotoxique qui peut entraîner la survenue de cancers et leucémies secondaires à long terme, et ce d'autant plus que la durée du traitement est longue, justifiant ainsi une surveillance clinique régulière (voir rubrique 4.8).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un hémogramme et un taux de réticulocytes doivent être pratiqués avant le début du traitement puis régulièrement au cours du traitement.</li> <li>• Un traitement ne peut être débuté que si le nombre de leucocytes est supérieur à 3 000/mm<sup>3</sup> et les plaquettes supérieur à 150 000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Suspendre le traitement si le nombre de leucocytes devient inférieur à 3 000/mm<sup>3</sup> ou si le nombre des plaquettes devient inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>. Celui-ci pourra être repris prudemment lorsque le nombre des leucocytes ou des plaquettes sera normalisé.</li> <li>• Une anémie dose-dépendante a été fréquemment rapportée, répondant</li> </ul>

	réticulocytose feront arrêter le traitement.	<p>généralement aux transfusions sanguines et à la réduction de la posologie (voir rubrique 4.8).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vercyte doit être utilisé avec précaution chez les patients récemment traités par radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant).</li> <li>• La prise de ce médicament avec un vaccin vivant atténué est déconseillée (pour le vaccin contre la fièvre jaune, voir en contre-indication).</li> </ul> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</b></p>	Sans objet	<p><b><i>Contre indiqué :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres antinéoplasique et radiothérapie : risque d'aplasie médullaire irréversible.</li> <li>• Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.</li> </ul> <p><b><i>Déconseillé :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccins vivants atténués (sauf antimalarile) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).</li> <li>• Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsion par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou de la fosphénytoïne.</li> </ul> <p><b><i>Précautions d'emploi :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivitamines K : augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.</li> </ul> <p><b><i>A prendre en compte :</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunosuppresseurs : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.</li> </ul>

<b>4.6. Grossesse et allaitement</b>	Contre indiqué pendant la grossesse	Vercyte est contre-indiqué pendant la grossesse. <b>On ne sait pas si le pipobroman et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec pipobroman.</b>
<b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b>	Sans objet	Il n'existe pas d'étude clinique disponible spécifiquement conçue pour étudier l'effet de VERCYTE sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.
<b>4.8. Effets indésirables</b>	On peut observer : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des troubles digestifs tels que les nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales ;</li> <li>• Des rashes cutanés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affections gastro-intestinales : troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhée ou crampes abdominales.</li> <li>• Affections de la peau et du tissu sous cutané : éruptions cutanées.</li> <li>• Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie, aplasie médullaire parfois irréversible (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Tumeurs bénignes malignes non précisées (y compris kystes et polypes).</li> <li>• Des leucémies aiguës, des syndromes myélodysplasiques, des myélofibroses et des cancers solides ont été rapportés dans la littérature et dans les données de post-marketing (voir rubrique 4.4).</li> </ul> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <a href="http://www.anism.sante.fr">www.anism.sante.fr</a></p>
<b>4.9. Surdosage</b>	Sans objet	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Les fonctions vitales doivent être surveillées, et le patient doit bénéficier d'un traitement adapté à son état clinique
<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b> <b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>	Agent alkylant	<b>Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, autre agent Alkylant, code ATC : L01AX02.</b> Le mécanisme d'action du pipobroman n'est pas connu. Il a été classé comme agent alkylant.
<b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b>	Sans objet	Le pipobroman est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale. Le métabolisme et la voie d'excrétion sont inconnus.

<p><b>5.3. Données de sécurité préclinique</b></p>	<p>Sans objet</p>	<p><b>La toxicité aiguë du pipobroman a été évaluée ainsi chez l'animal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chez le rat : après administration unique par voie intrapéritonéale (ip), la dose létale 50 (DL50) a été de 225 mg/kg, à comparer avec 1,5 mg/kg pour HN2 (Mechlorethamine),</li> <li>chez le chien : les chiens recevant par voie intraveineuse de 75 à 100 mg/ kg répartie en 6 administrations ou recevant une dose unique de 45 à 50 mg/kg ont présenté une aplasie médullaire fatale. Les animaux sont décédés après 5 jours. Les signes cliniques incluaient une anorexie, des vomissements, diarrhées, perte de poids et des infections comme une pneumonie causée par une granulocytopenie. Chez 5 chiens, la dose maximale tolérée sans effet toxique par voie orale a été de 35 mg/kg.</li> </ul> <p><b>Aucune toxicité apparente n'a été trouvée après une administration unique par voie iv de 25 à 30 mg/kg. Cette dose a pu être administrée 4 fois à 2 semaines d'intervalle sans toxicité apparente. Le même résultat a été constaté après administration répétée de 6 mg/kg/jour par voie iv pendant 7 jours.</b></p>
<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p>	<p><b>6.1. Liste des excipients</b> Lactose, povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><b>6.2. Incompatibilités</b> Sans objet</p> <p><b>6.3. Durée de conservation</b> 2 ans.</p> <p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b> Sans objet</p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> Comprimé (blanc) Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.</p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b> Sans objet</p>	<p><b>6.1. Liste des excipients</b> Lactose, povidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><b>6.2. Incompatibilités</b> Sans objet.</p> <p><b>6.3. Durée de conservation</b> 2 ans.</p> <p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b> <b>Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</b></p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> Plaquette thermoformée <b>opaque (PVC/Aluminium).</b> Boîte de 30.</p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b> <b>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</b></p>
<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p>	<p>Liste I</p>	<p>Liste I.</p> <p><b>Médicament soumis à prescription hospitalière.</b> <b>Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, ou aux médecins compétents en maladies du sang.</b> <b>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</b></p>