



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

16 DECEMBRE 2020

ropeginterféron alfa-2b
BESREMI 250 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement chez l'adulte de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique, en monothérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En l'absence de traitement curatif, le but des traitements de la maladie de Vaquez est de minimiser la morbi-mortalité de la pathologie représentée par une symptomatologie parfois gênante, des complications vasculaires principalement à type de thrombose et un risque d'évolution hématologique en myélofibrose secondaire ou leucémie aigüe myéloïde. L'importance des symptômes ainsi que le risque de complication vasculaire sont corrélés avec le contrôle de l'hématocrite.

Les saignées associées à un traitement antiagrégant plaquettaire sont le traitement d'urgence lors de la découverte de la maladie pour abaisser rapidement le taux d'hématocrite. Elles ont une action immédiate sur le risque thrombotique en réduisant la viscosité sanguine. Au long cours, elles induisent une carence martiale inhibant l'érythropoïèse qui doit être respectée. Le maintien des saignées au long cours est contraignant et elles ne sont pas considérées comme un traitement de fond.

En traitement de fond, le traitement par chimiothérapie de première ligne de la polycythémie vraie (PV) ou maladie de Vaquez est l'hydroxyurée (HYDREA). La dose initiale habituellement efficace est de 500 mg/j par voie orale. L'hémogramme une fois normalisé (sauf le VGM qui augmente constamment sous l'effet de l'hydroxyurée), après éventuellement modification de la dose initiale (en quelques mois), reste stable pendant longtemps, de sorte que la surveillance biologique peut être espacée à trois mois avec un avis spécialisé annuel. Il est habituel de devoir progressivement augmenter la dose par palier en raison d'une diminution de l'efficacité initiale. Au-delà de 1,5 g/jour, la tolérance est moins bonne.

La survenue de dyskératoses du visage, d'aphtes et surtout d'ulcères des chevilles (liés à la dose totale cumulative d'hydroxyurée), très douloureux et résistants à tous les traitements symptomatiques, sont des indications formelles à cesser le traitement. Il en est de même en cas de non-contrôle de la polyglobulie ou de l'hyperplaquetose, voire de l'hyperleucocytose, malgré les doses croissantes du médicament. On peut alors voir réapparaître une splénomégalie qui avait habituellement disparu avec la normalisation de l'hémogramme.

En deuxième ligne de traitement, après échec de l'hydroxyurée, le pipobroman (VERCYTE) et le ruxolitinib (JAKAVI) sont les deux alternatives recommandées et disposant d'une AMM. Le choix du traitement doit se faire selon le profil du patient.

Le ruxolitinib est principalement indiqué chez les patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée et ayant une splénomégalie.

Le pipobroman peut être utilisé préférentiellement chez les sujets âgés, dans ces situations d'intolérance ou d'échappement. Il permet habituellement la normalisation de l'hémogramme. Il est recommandé de l'éviter chez les sujets jeunes, car il s'agit d'un agent alkylant au potentiel leucémogène.

Les recommandations américaines du NNCN 2020 et européennes de l'ESMO 2015 ainsi que les recommandations ELN 2018 citent parmi les options de traitement de première et deuxième ligne, lorsqu'un traitement cytoréducteur doit être instauré, l'interféron- α (y compris dans sa forme pegylée) comme alternative à l'hydroxyurée en particulier chez les patients les plus jeunes et/ou lorsqu'un projet de grossesse est envisagé.

Place du médicament

Compte tenu :

- des nombreuses limites méthodologiques (modification en cours d'étude de l'objectif, du seuil de non-infériorité, et du critère de jugement principal) de l'étude de phase III, randomisée en ouvert PROUD-PV, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ropeginterféron alfa-2b,
- des résultats de cette étude, qui n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée (comparateur cliniquement pertinent) sur le critère de jugement principal (taux de réponse hématologique complète à 12 mois défini par l'obtention de 3 critères biologiques et une taille de la rate normale),
- du faible recul disponible au regard de la durée d'évolution de la pathologie,
- de l'absence d'hypothèse statistique prédéfinie au plan d'analyse de l'étude CONTINUATION-PV ne permettant pas de conclure sur la quantité d'effet ni la place dans la stratégie de BESREMI,

la Commission de la Transparence considère, en l'état actuel des données, que BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr