



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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'hyperplaquettose, 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	BESREMI est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique.
SMR	INSUFFISANT au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	BESREMI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **BESREMI, ropeginterféron alfa-2b, sous forme de stylo injectable pré-rempli**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) dispose depuis le 15 février 2019 d'une indication AMM « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique ».

Il s'agit d'un interféron recombinant alfa-2b monopegylé. Le ropeginterféron alfa-2b est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2b, produite dans les cellules *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant, avec un groupement méthoxypolyéthylène glycol (mPEG).

Cette spécialité est actuellement disponible, à titre exceptionnel, par autorisation d'importation dans le cadre d'un usage compassionnel.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« BESREMI est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Posologie

Phase d'ajustement posologique

La dose est ajustée au cas par cas. La dose initiale recommandée est de 100 microgrammes (ou 50 microgrammes chez les patients suivant un autre traitement cytoréducteur). La dose doit être augmentée progressivement par incréments de 50 microgrammes toutes les deux semaines (en parallèle, l'autre traitement cytoréducteur doit être diminué graduellement comme il convient) jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques (hématocrite < 45 %, plaquettes < 400 x 10⁹/l et leucocytes < 10 x 10⁹/l). La dose unique maximale recommandée est une injection de 500 microgrammes toutes les deux semaines.

Phase d'entretien

La dose ayant permis la stabilisation des paramètres hématologique doit être maintenue pendant au moins 1 an et demi à raison d'une administration toutes les deux semaines. Ensuite, la dose peut être adaptée et/ou l'intervalle d'administration allongé jusqu'à quatre semaines en fonction du patient.

Si des événements indésirables apparaissent pendant le traitement, la dose administrée doit être réduite ou le traitement interrompu provisoirement jusqu'à ce que les événements indésirables s'atténuent ; en outre, le traitement doit être repris avec une dose inférieure à celle ayant provoqué les événements indésirables.

Si une augmentation des paramètres hématologiques (hématocrite, plaquettes, leucocytes) est observée, il faut adapter au cas par cas la dose et/ou l'intervalle posologique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose compensée (c.à.d. Child-Pugh A), un autre médicament de la famille des interférons alfa pégylés (interféron alfa-2a pégylé) a démontré sa sécurité d'utilisation. Un ajustement posologique de ropeginterféron alfa-2b n'est pas nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère.

L'utilisation de l'interféron alfa n'a pas été évaluée chez les patients présentant une cirrhose décompensée (c.à.d. Child-Pugh B ou C) et est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3 du RCP).

Une élévation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par ropeginterféron alfa-2b. Lorsque l'élévation des enzymes hépatiques est progressive et persistante, la dose doit être réduite.

Si l'élévation reste progressive et cliniquement significative malgré l'abaissement de la dose ou si une décompensation hépatique est mise en évidence, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique d'autres médicaments de la classe interféron alfa (interféron alfa-2a pégylé et interféron alfa-2b pégylé) a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du ropeginterféron alfa-2b chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère (DFG 60-89 ml/min) ou modérée (DFG 30-59 ml/min).

Une réduction de 50 microgrammes de la dose initiale de ropeginterféron alfa-2b est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 15-29 ml/min). Le ropeginterféron alfa-2b est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min) (voir rubrique 4.3 du RCP).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire de procéder à des ajustements de la dose recommandée de ropeg-interféron alfa-2b lors de l'instauration du traitement chez des personnes âgées (voir rubrique 5.2 du RCP).

[...]

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. Ce médicament est destiné à un traitement à long terme et peut être administré par un médecin, un(e) infirmier/ère, un membre de la famille ou le patient après une formation à l'administration d'injections sous-cutanées avec le stylo pré-rempli. Il est impératif de suivre les instructions de la notice.

Le site d'injection recommandé est la zone de peau abdominale à plus de 5 cm de distance du nombril ou bien la cuisse. Le médicament ne doit pas être injecté dans une partie du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices.

Le stylo peut être réglé pour délivrer des doses par incréments de 50 microgrammes dans une plage comprise entre 50 et 250 microgrammes ou entre 50 et 500 microgrammes.

04 BESOIN MEDICAL

Maladie rare, la maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle (*polycythemia vera*, PV) est un syndrome myéloprolifératif dont le risque majeur à court terme est la survenue de thrombose (principalement artérielles) et à plus long terme la transformation en leucémie aigüe ou en myélofibrose secondaire.

La PV a une incidence annuelle estimée d'environ 1/36 000 à 1/100 000 et une prévalence de 1/3 300¹. Elle survient à une médiane d'âge de 60 ans. Sa découverte est souvent fortuite, elle peut se

¹ Orphanet. Polyglobulie de Vaquez. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=729

faire par un hémogramme au cours d'un bilan (caractérisé par une élévation de l'hématocrite suggérant une polyglobulie, souvent associée à une polynucléose neutrophile, et/ou à une hyperplaquettose), par l'apparition de symptômes comme une érythrose cutanéomuqueuse, un prurit aquagénique ou des douleurs d'érythromélgies, par l'apparition de signes cliniques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, thrombose veineuse ou artérielle), ou encore par la découverte d'une splénomégalie généralement modérée. Dans 30% des cas la pathologie est découverte au décours d'une complication thrombotique vasculaire artérielle ou veineuse.

Le développement de la maladie de Vaquez est lié à une activation constitutive de la voie Stat5 en aval du récepteur à l'érythropoïétine via la survenue de mutation du gène codant pour la Janus Kinase JAK2, et conduisant à une hypersensibilité du précurseur hématopoïétique aux facteurs de croissance. Une mutation du gène JAK2 (JAK2 V617F) est retrouvée dans les cellules sanguines de plus de 95% des patients atteints de PV.

Les complications de la PV sont principalement les thromboses artérielles et plus rarement veineuses liées à l'hyperviscosité, elle-même due à l'élévation de l'hématocrite, mais dont la physiopathologie fait également intervenir la polynucléose neutrophile, la thrombocytose, l'anomalie JAK2 V617F et les facteurs de risques cardiovasculaires classiques. Les thromboses dans le territoire splanchnique sont caractéristiques et ont des complications propres.

Au terme de plusieurs années d'évolution, des complications hématologiques peuvent survenir et sont :

- l'évolution vers un tableau de splénomégalie myéloïde (« myélofibrose secondaire »), avec apparition d'une rate de grande taille qui peut devenir énorme, d'une érythro-myélémie et d'une moins bonne tolérance hématologique de l'hydroxyurée. La probabilité d'évolution vers la splénomégalie myéloïde augmente avec le temps (30% environ après 10 ans selon les experts).
- la leucémie aigüe myéloïde, généralement fatale en quelques mois et qui peut faire suite à une splénomégalie myéloïde ou à une myélodysplasie, avec le plus souvent des anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires de mauvais pronostic. Sa fréquence serait de l'ordre de 5% à 10 ans selon les experts.

Selon les dernières recommandations de l'OMS², révisées en 2016, le diagnostic s'appuie sur :

3 critères majeurs :

- Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme (> 16,5 g/dL chez l'homme ou > 16 g/dL chez la femme) ou augmentation de l'hématocrite (> 49 % chez l'homme et > 48 % chez la femme) ou augmentation du volume globulaire (> 25 % de la valeur théorique) ;
- Biopsie médullaire montrant une hypercellularité, au regard de l'âge du patient, avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures (avec des tailles cellulaires différentes) ;
- Présence de la mutation V617F ou exon 12 du gène JAK2.

1 critère mineur :

Taux d'érythropoïétine sérique normale ou subnormale.

Le diagnostic nécessite soit les 3 critères majeurs, soit les 2 premiers critères majeurs associés au critère mineur.

Le deuxième critère majeur (biopsie médullaire) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue :

- hémoglobine > 18,5 g/dL ou hématocrite > 55,5 % chez l'homme,
- hémoglobine > 16,5 g/dL ou hématocrite > 49,5 % chez la femme,

et si le critère majeur 3 (mutation) et le critère mineur sont tous deux présents.

Le but des traitements est de minimiser les symptômes et le risque de complication vasculaire par le contrôle de l'hématocrite.

² Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937-51.

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'hyperplaquettose, 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 NCCN 2020³ (quel que soit le niveau de risque) et européennes de l'ESMO 2015⁴ (chez les patients à haut risque) ainsi que les recommandations ELN⁵ 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.

Le besoin thérapeutique est actuellement partiellement couvert, néanmoins il persiste un besoin à disposer de médicaments ayant un profil de tolérance acceptable et répondant à un double objectif clinique :

- **corriger l'excès d'hématocrite et de plaquettes pour réduire le risque thrombo-embolique et,**
- **limiter l'emploi des traitements favorisant la transformation leucémique (certains médicaments actuels ont un potentiel leucémogène).**

³ NCCN.2020 guidelines version 1.2020 myeloproliferative neoplasms.

⁴ Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ; 26 : 85-99

⁵ Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32:1057–69.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Conformément à son indication AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) sont les traitements utilisés en première et deuxième ligne de la maladie de Vaquez.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
HYDREA 500 mg, gélule (hydroxycarbamide) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	HYDREA est indiqué dans le traitement des patients atteints de : - leucémies myéloïdes chroniques résistantes ; - polyglobulie primitive (polycythémia vera) ; - thrombocytemie essentielle avec un fort risque de complications thromboemboliques	06/07/2016 (RI)	Important	NA	Oui, (SS/Coll)
JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé (ruxolitinib) <i>Novartis Pharma</i>	Non	JAKAVI est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.	25/11/2015 (extension d'indication)	Important	« En raison d'une meilleure tolérance à court terme (effets indésirables et amélioration des symptômes) et en l'absence de données de tolérance à long terme, JAKAVI apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne de traitement de la polyglobulie de Vaquez. »	Oui (SS/Coll)
VERCYTE 25 mg, comprimé (pipobroman) <i>Laboratoires Delbert</i>	Non	Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide	03/12/2014 (RI)	Important	NA	Oui (SS/Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que l'interféron- α est aussi un traitement utilisé et recommandé en première intention ou deuxième intention dans le traitement de la maladie de Vaquez mais son utilisation est hors AMM en France. Il est cité comme alternative à l'hydroxyurée dans les recommandations américaines et européennes (NCCN⁶ et ESMO⁷). Il est donc retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les saignées sont le traitement de première intention en urgence puis au long cours, avec pour objectif de maintenir une carence martiale, à raison de 300 ml par saignée 2 à 3 fois par semaine au début puis tous les 1 à 3 mois. Elles peuvent être associées ou non une chimiothérapie.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) dans le traitement de fond de la maladie de Vaquez sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que l'interféron- α (y compris la forme pegylée) dont la spécialité PEGASYS (peginterféron alfa-2a), qui ne dispose pas d'AMM mais qui est préconisé dans les recommandations internationales.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire a la date de soumission de son dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Slovénie	En cours	Population de l'AMM
Finlande	En cours	Population de l'AMM
Suède	En cours	Population de l'AMM
Royaume-Uni	Non	NA
Italie	Non	NA
Espagne	Non	NA
Pays-Bas	Non	NA

Etats-Unis : Besremi (ropeginterféron alfa-2b) a obtenu le statut de médicament orphelin en 2014. A ce jour il n'est pas homologué.

⁶ NCCN.2020 guidelines version 1.2020 myeloproliferative neoplasms.

⁷ Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ; 26 : 85-99

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints de Maladie de Vaquez avec mutation JAK2V617F, naïfs ou prétraités par hydroxyurée- HU (traitement en cours ou précédemment traités) :

- une étude de phase III (PROUD-PV) de non-infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte versus HU en termes de taux de réponse réalisée chez 257 patients.
- une étude de phase IIIb (étude d'extension CONTINUATION PV), ouverte, comparative non randomisée (groupe témoin ajouté par amendement en cours de réalisation à la demande des autorités de santé européennes) réalisée chez 172 patients adultes ayant participé jusqu'à la fin de l'étude PROUD-PV et PEN-PV, dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance à long terme du ropeginterféron alfa-2b.

Le laboratoire a également fourni l'étude PEN-PV qui ne sera pas détaillée compte tenu de l'objectif qui était d'étudier l'acceptabilité de la forme pharmaceutique en stylo et sa praticité d'utilisation, en incluant les patients de l'étude PROUD-PV ou CONTINUATION-PV.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PROUD-PV

Référence	Etude PROUD-PV A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP 2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera (PROUD-PV Study)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01949805
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée (HU) chez des patients adultes atteints de Maladie de Vaquez avec mutation JAK2V617F, naïfs ou précédemment traités par HU en termes de taux de réponse. A noter que l'objectif principal prédéfini de cette étude a été modifié en cours d'étude, l'objectif principal de démonstration de supériorité a été remplacé par un objectif de démonstration de non-infériorité (amendement du 15 juin 2016).
Type de l'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert en groupes parallèles, comparative versus hydroxyurée, et stratifiée selon les critères suivants : âge à l'inclusion (≤ 60 versus > 60 ans), antécédent d'événement thromboembolique (oui/non), exposition à HU (oui/non)
Date et durée de l'étude	- Date de début de l'étude (1^{ère} inclusion) : 4 octobre 2013 - Date de fin de l'étude (fin d'observation du dernier patient) : 8 avril 2016 - Date du gel de la base de données : 23 janvier 2017 Etude conduite dans 48 centres dans 13 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 13 patients).
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans - patients atteints de la MV (critères OMS 2008⁸), avec mutation JAK2V61F - nécessité d'un traitement cytoréducteur pour les patients <u>naïfs d'un traitement par cytoréduction</u> (au moins un des critères suivants) : • âge > 60 ans lors de la 1^{ère} administration • au moins 1 antécédent documenté d'événement CV majeur relié à la MV (exceptés saignements ou complications TE liés à la MV dans la région abdominale) • faible tolérance (phlébotomie ou procédure reliée à un événement indésirable [EI] ayant un impact significatif sur le patient et limitant les possibilités de réalisation d'une phlébotomie pour maintenir l'hématocrite) ou recours fréquent à la phlébotomie (>1 dans les 3 mois précédant l'inclusion)

⁸ Suite à une révision de 2016, les critères diagnostiques de 2008 ont changés. A titre d'exemple, la biopsie médullaire est devenue un critère majeur.

	- splénomégalie progressive (apparition <i>de novo</i> d'une splénomégalie palpable ou présence de symptômes liés à la splénomégalie) - plaquettes > 1 000 x 10⁹ / L - leucocytes > 10 x 10⁹ / L - Chez les patients <u>précédemment ou actuellement traités par HU</u> : - patients sans réponse complète (selon le critère principal de l'étude) - durée du traitement par HU < 3 ans - absence de résistance ou intolérance documentée (selon les critères de l'ELN - Barosi et al, 2010) - Un hémocrite stable < 45% était requis pour la randomisation ; s'il était > 45%, une saignée (phlébotomie) était effectuée.
Principaux critères de non inclusion	- patient précédemment traité par traitement cytoréducteur dans le cadre de la MV, à l'exception d'un traitement par HU (< 3 ans) -patient précédemment traité par IFN-α pégylé ou non pégylé - complications TE abdominales liées à la MV et/ou antécédent de splénectomie
Schéma de l'étude	L'étude était planifiée pour comporter une analyse intermédiaire (à 6 mois) et une analyse finale (à 12 mois) durant la phase de traitement. Les évaluations à l'inclusion, à 6, 9 et 12 mois ont été réalisées en aveugle par un laboratoire centralisé pour les valeurs biologiques, et à l'inclusion et à 12 mois par imagerie de manière centralisé et en aveugle pour la taille de la rate. Les évaluations aux autres visites n'étaient pas centralisées.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir pendant une durée de 12 mois de traitement : <u>Groupe ropeginterféron alfa-2b :</u> - la dose initiale a été de : 50 µg toutes les 2 semaines par injections SC (flacon) chez les patients adultes précédemment traités par HU ont reçu ropeginterféron alfa-2b 100 µg toutes les 2 semaines par injections SC chez les patients non précédemment traités par HU (naïfs) - les patients ont reçu progressivement du ropeginterféron alfa-2b par incréments de 50 µg. La dose maximale était de 500 µg/mois. Pour les patients prétraités par HU un sevrage progressif en HU a été prévu en parallèle (baisse de dose toutes les 2 semaines). <u>Groupe hydroxyurée (HU) :</u> - La dose initiale a été de 500 mg/j per os (gélules) tous les 2 jours, puis 500 mg/jour. La dose a été augmentée par paliers progressifs, avec une dose maximale définie de 3000 mg/jour en cas de résistance et/ou d'obésité. Dans les 2 groupes, une adaptation individuelle de la dose a été effectuée jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques (valeurs autorisées : 20% inférieures à la borne supérieure des valeurs cibles⁹ pour les plaquettes et leucocytes, et

⁹ Valeurs cibles des paramètres hématologiques (plaquettes < 400 x 10⁹/l et leucocytes < 10 x 10⁹/l).

	hématocrites compris entre 40-42% sans phlébotomie) et en fonction de la tolérance au traitement. Les mesures ont été effectuées par un laboratoire local sauf à 12 mois. <u>Traitements concomitants</u> : dans les deux groupes le protocole autorisé la prise d'aspirine 100 mg/j (sauf si contre-indication) et la phlébotomie (saignée) a été recommandée en cas d'hématocrite > 45%
Critère de jugement principal	Taux de réponse à 12 mois, défini par la présence des 4 co-critères suivants : - hématocrite < 45 % sans phlébotomie (au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie) ; - plaquettes < 400 x 10⁹/L ; - leucocytes < 10 x 10⁹/L ; <i>Ces 3 premiers critères caractérisent une réponse hématologique complète</i> - et taille de la rate normale (diamètre longitudinal) i.e. ≤ 12 cm chez la femme et ≤ 13 cm chez l'homme.
Principaux critères de jugement secondaires	Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole rendant ces critères exploratoires. Parmi les critères de jugements secondaires exploratoires : - taux de réponse à 3, 6 et 9 mois (réponse hématologique complète), - taux de réponse à 6 mois (réponse hématologique complète et taille de la rate normale), - délai jusqu'à la première réponse hématologique complète, - durée de la réponse, - nombre de phlébotomies réalisées, - évolution de la taille de la rate, - qualité de vie (EQ-5D-3L). - évolution du taux d'allèles mutés
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a reposé sur l'hypothèse initiale de supériorité du ropeginterféron alfa-2b vs HU sur le taux de réponse (critère principal prédéfini). Cette taille d'échantillon a été calculée sur la base des éléments suivants : - taux global (tout groupe) de réponse à 12 mois ≥ 25 % ; - taux de réponse attendu de 15 % dans le groupe HU et de 40 % dans le groupe ropeginterféron alfa-2b, soit une différence de 25% en faveur du ropeginterféron alfa-2b ; - taux global de non-réponse de 20 % ; - puissance d'essai de plus de 90% et risque α bilatéral de 1%. Au total, il a été estimé nécessaire d'inclure un nombre de 128 patients par groupe (soit 256 au total). Suite à l'amendement ayant conduit au changement d'objectif principal (switch de la démonstration de supériorité en non-infériorité), il n'y a pas eu de nouvelle estimation de l'effectif.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement :</u> L'analyse du critère principal a été réalisée dans la population FAS avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel et une marge de non-infériorité fixée avec une borne supérieure de l'IC_{95%} de la différence en termes de taux de réponse : -10,5 % (limite de non-infériorité). Les critères secondaires ont été analysés à titre exploratoire. Les différences ont été estimées avec leur intervalles de confiance 95% (IC_{95%}). <u>Analyse intermédiaire :</u> Une analyse intermédiaire était prévue au protocole à 6 mois pour évaluer l'effet du traitement et réactualiser le nombre de sujets nécessaires. Au final, cette analyse avec réactualisation du nombre de sujets nécessaires n'a pas été réalisée sur les recommandations du comité de surveillance et de suivi. <u>Gestion des données manquantes :</u> Toutes les analyses ont été réalisées avec les données observées. Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été effectuée. <u>Analyses en sous-groupes :</u> Des analyses en sous-groupes sans gestion du risque alpha ont été réalisées qui ne seront pas décrites.

Population d'analyse :

- Population FAS (Full Analysis Set) : correspond à l'ensemble des patients randomisés, à l'exception des patients n'ayant pas reçu de traitement et pour lesquels aucune donnée de suivi (post-randomisation) n'était disponible. L'évaluation de l'efficacité a été réalisée dans la population FAS.
- Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (ropeginterféron alfa-2b ou HU).

Principaux amendements au protocole :

- Amendement du 20 février 2014 (enregistrement aux Etats Unis) : ajout du critère "durée de la réponse" à la demande de la *Food Drug Administration (FDA)*.
- Amendement du 15 juin 2016 : l'hypothèse prédéfinie de supériorité a été modifiée en non-infériorité (après la dernière observation du 8 avril 2016, et avant le gel de la base de données du 23 janvier 2017).

Résultats :

Effectifs

Au total, 257 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude selon :

- groupe ropeginterféron alfa-2b (n= 127)
- groupe hydroxyurée (HU (n=130)

La population FAS comprenait 254 patients (3 patients du groupe hydroxyurée ont été randomisés mais n'ont pas été traités), soit 127 patients dans chacun des deux groupes.

La proportion de patients ayant terminé l'étude après 12 mois de traitement était comparable entre les groupes : 83,5 % (106/127) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b *versus* 87,4 % (111/127) dans le groupe HU.

Au total, 37 patients (14,6 %) ont arrêté prématurément l'étude, 21/127 (16,5 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 16/127 (12,6 %) dans le groupe HU. Les motifs les plus fréquemment retrouvés ont été à une fréquence comparable dans les 2 groupes le retrait de consentement (6 et 5 patients, respectivement) et les EI avec une fréquence plus élevée dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (11/127 [8,6%] patients *versus* 3/127 [2,4%]).

Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, la moitié environ était des hommes (46,9 %). La moyenne d'âge était de 58,5 ans dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (écart type : 10,81) et de 57,9 ans dans le groupe hydroxyurée (écart type : 13,10) et l'âge médian de 60 ans dans les deux groupes.

En termes de diagnostic, la durée médiane de la maladie était de 1,9 [0 ; 146] mois dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 3,6 [0 ; 126] mois dans le groupe HU.

La présence de la mutation JAK2V617F était confirmée dans la presque totalité de la population incluse (99,6%).

La majorité des patients (n=160) étaient naïfs de traitement par cytoréducteur, tandis que les autres patients (n=94) étaient déjà traités ou en cours de traitement par hydroxyurée.

A l'inclusion, la taille de la rate était considérée comme normale (c.à.d. avec une taille ≤ 12 cm pour les femmes et de taille ≤ 13 cm pour les hommes) chez 59/127 (46,5%) des patients dans les deux groupes. Un antécédent de splénomégalie est documenté chez environ 10% des patients des deux groupes.

A noter que la splénomégalie progressive (apparition de novo d'une splénomégalie palpable ou présence de symptômes liés à la splénomégalie) était un critère d'inclusion chez les patients naïfs de traitement cytoréducteur et que les patients naïfs de traitement cytoréducteur devaient être âgés de plus de 60 ans à la première administration.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – étude PROUD-PV (FAS)

Caractéristiques démographiques	Ropeginterféron alfa-2b n = 127	Hydroxyurée n = 127	Total n = 254
Age, années			
Moyen (ET)	58,5 (10,81)	57,9 (13,10)	58,2 (11,99)
Médian [min ; max]	60,0 [30 ; 85]	60,0 [21 ; 81]	60,0 [21 ; 85]

Sexe, n (%)			
Féminin	68 (53,5 %)	67 (52,8 %)	135 (53,1 %)
Masculin	59 (46,5 %)	60 (47,2 %)	119 (46,9 %)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasienne	127 (100 %)	127 (100 %)	254 (100 %)
Poids, kg			
Moyen (ET)	75,58 (13,870)	76,64 (14,564)	76,11 (14,203)
Médian [min ; max]	75,0 [48,6 ; 125,0]	75,0 [50,0 ; 117,0]	75,0 [48,6 ; 125,0]
IMC, kg/m ²			
Moyenne (ET)	26,4 (3,82)	26,5 (3,80)	26,5 (3,80)
Médiane [min ; max]	25,9 [17 ; 40]	26,3 [18 ; 38]	26,1 [17 ; 40]

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude PROUD-PV (FAS)

Caractéristiques cliniques	Ropeginterféron alfa-2b n = 127	Hydroxyurée n = 127	Total n = 254
Durée de la MV, mois			
Moyenne (ET)	12,6 (24,7)	15,7 (25,65)	14,1 (25,18)
Médiane [min ; max]	1,9 [0 ; 146]	3,6 [0 ; 126]	2,3 [0 ; 146]
Durée du précédent traitement par HU, mois			
n	45	37	82
Moyenne (ET)	12,6 (11,05)	12,2 (10,61)	12,4 (10,79)
Médiane [min ; max]	10,2 [1 ; 34]	7,9 [1 ; 36]	8,7 [1 ; 36]
Présence de la mutation JAK2V617F confirmée, n (%)			
Oui	127 (100 %)	126 (99,2 %)	253 (98,9 %)
Données manquantes	-	1 (0,8%)	1 (0,4 %)
Taux d'allèle touché par la mutation JAK2V617F (%)			
n	126	125	251
Moyenne (ET)	41,9 (±23,49)	42,8 (±24,14)	42,4 (±23,77)
Médiane [min ; max]	37,3 [0 ; 95]	37,4 [0,90]	37,4 [0,95]
Hématocrite, %			
n	124	126	250
Moyenne (ET)	49,54 (5,431)	49,79 (5,489)	49,67 (5,451)
Médiane [min ; max]	49,60 [37,7 ; 65,8]	49,45 [38,5 ; 70,8]	49,55 [37,7 ; 70,8]
Leucocytes, 109/L			
n	124	125	249
Moyenne (ET)	12,19 (5,291)	12,56 (5,177)	12,37 (5,227)
Médiane [min ; max]	10,90 [4,6 ; 32,9]	10,90 [4,9 ; 30,1]	10,90 [4,6 ; 32,9]
Plaquettes, 109/L			
n	124	126	250
Moyenne (ET)	556,7 (256,96)	528,3 (236,43)	542,4 (246,74)
Médiane [min ; max]	506,5 [149 ; 1 065]	466,5 [135 ; 1 065]	490,0 [135 ; 1 065]
Proportion de patients avec taille de la rate normale, n (%)			
Oui	59 (46,5 %)	59 (46,5 %)	118 (46,5 %)
Non	68 (53,5 %)	68 (53,5 %)	136 (53,5 %)
Taille de la rate (diamètre longitudinal), cm			
Moyenne (ET)	13,38 (3,157)	13,55 (3,318)	13,46 (3,233)
Médiane [min ; max]	13,10 [7,0 ; 25,0]	13,00 [7,5 ; 24,5]	13,05 [7,0 ; 25,0]

► Critère de jugement principal : taux de réponse (analyse dans la populations FAS)

La non-infériorité n'a pas été démontrée entre le groupe ropeginterféron alfa-2b et le groupe hydroxyurée (HU) sur des taux de réponse à 12 mois respectifs de 21,3 % (26/122) des patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b versus 27,6 % (34/123) patients dans le groupe HU. La différence en taux de répondeurs à 12 mois a été de -6,57 % (IC95% [-17,23 ; 4,09] ; p = NS, (analyse principale FAS, correspondant à l'ITT), soit une borne inférieure de l'IC95% à -17,23% en dessous de la marge de non-infériorité prédéfinie de -10,5 % pour établir la non-infériorité.

Cette analyse a été confirmée dans la population PPS, correspondant à la population per protocol.

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal d'efficacité – étude PROUD-PV (FAS et PPS)

Population d'analyse	Ropeginterféron alfa-2b n _{total} = 127		Hydroxyurée n _{total} = 127		Différence [IC ₉₅ %]	p
	n/n _{mqt}	Répondeurs, n (%)	n/n _{mqt}	Répondeurs, n (%)		
Répondeurs						
FAS	122/5	26 (21,31 %)	123/4	34 (27,64 %)	-6,57 [-17,23 ; 4,09]	0,2233
PPS	115/0	26 (22,61 %)	114/0	33 (28,95 %)	-6,28 [-17,49 ; 4,92]	0,2353
Non-répondeurs						
FAS	122/5	96 (78,69 %)	123/4	89 (72,36 %)	-	-
PPS	115/0	89 (77,39 %)	114/0	81 (71,05 %)	-	-

Mqt : manquant ; ITT : intention de traiter ; FAS : Full Analysis Set ; PPS : Per Protocol Set

► Parmi les critères de jugement secondaires

Compte tenu du résultat négatif sur le critère de jugement principal et en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- un taux de réponse (réponse hématologique complète) à 6 mois rapporté a été de 23/127 (18,55%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 39/127 (31,71%) dans le groupe HU.
- un délai médian depuis l'inclusion jusqu'à la 1^{ère} réponse hématologique complète :
Le délai médian jusqu'à la 1^{ère} réponse hématologique complète (évaluée par laboratoire local) a été de 165 jours pour les patients sous ropeginterféron alfa-2b, par rapport à 112 jours pour les patients sous HU, soit une différence de 53 jours (1,7 mois).
- une durée médiane de réponse rapportée a été respectivement dans le groupe ropeginterféron alfa-2b de 266 jours et de 167 jours dans le groupe HU.
- un nombre total de phlébotomie par patient a été respectivement de 400 chez 94 patients (74%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 276 chez 81 patients (63,8%) dans le groupe HU.
- un taux d'allèle muté par la mutation JAK2V617F a été, à 12 mois, respectivement de 30,7 % dans le bras ropeginterféron alfa-2b et de 25,9 % dans le bras HU.

► Analyse post-hoc

Une analyse post-hoc du taux de réponse à 12 mois fondée sur la seule réponse hématologique complète (sans le critère composite taille de la rate) a été effectuée.

Une réponse hématologique complète (sans le critère composite taille de la rate) a été observée chez 43,1 % des patients du groupe ropeginterféron alfa-2b *versus* 45,6 % des patients du groupe HU. La différence de taux de réponse a été de -3,02 (IC95% [-15,55 ; 9,52]). ;

Aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse réalisée sur ce critère de jugement moins contraignant compte tenu de son caractère post-hoc.

7.1.2 Etude d'extension CONTINUATION-PV

Référence	Etude CONTINUATION-PV An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of ropeginterféron alfa-2b and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV Study
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02218047
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du ropeginterféron alfa-2b
Type de l'étude	Etude de phase IIIb (étude d'extension), ouverte, multicentrique, comparative non randomisée (à noter qu'un groupe témoin « meilleur traitement disponible (MTD) » a été ajouté par amendement au protocole en cours d'étude).
Date et durée de l'étude	- Date de début de l'étude (1^{ère} inclusion) : 25 novembre 2014 - Date de fin de l'étude (fin d'observation du dernier patient) : étude en cours - Date de l'analyse intermédiaire (<i>cut off</i>) : 29 mai 2018 (suivi de 12 mois dans l'étude PROUD-PV et de 24 mois dans l'étude CONTINUATION-PV) Durée prévue de l'étude : 5 ans

	Etude conduite dans 41 centres dans 12 pays dont 10 (5,8 %) patients recrutés en France dans 3 centres.
Principaux critères d'inclusion	- Patient ayant participé à l'étude PROUD-PV et l'ayant terminé (obligatoire), avec (critères de réponse) : • normalisation d'au moins 2 paramètres hématologiques sur les 3 si augmentation modérée de ceux-ci (hématocrite < 50 %, leucocytes < 20 x 10⁹/L, plaquettes < 600 x 10⁹/L) à l'inclusion dans l'étude PROUD-PV ; • ou diminution > 35 % d'au moins 2 paramètres hématologiques sur les 3 si augmentation importante de ceux-ci (hématocrite > 50 %, leucocyte > 20 x 10⁹/L, plaquettes > 600 x 10⁹/L) à l'inclusion dans l'étude PROUD-PV ; • ou normalisation de la taille de la rate si taille augmentée à l'inclusion dans l'étude PROUD-PV ; • ou bénéfice médical clair et vérifié¹⁰ du ropeginterféron alfa-2b. Un amendement en cours d'étude a également permis d'inclure des patients de l'étude PEN-PV.
Principaux critères de non-inclusion	- patient non rétabli à l'issue d'EI(s) lié(s) au traitement par ropeginterféron alfa-2b au cours des études antérieures ; - score de l'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale » ≥ 11 et/ou développement ou dégradation d'une dépression ou des pensées suicidaires ; - augmentation des enzymes hépatiques malgré une réduction de dose ou associée à une augmentation du taux de bilirubine ou une maladie auto-immune - développement d'un trouble ophtalmique ou dégradation d'un trouble ophtalmique existant ; - groupe ropeginterféron alfa-2b seul : diminution de l'efficacité du traitement ou toute situation où la poursuite du traitement ne présentait pas d'intérêt selon l'investigateur.
Schéma de l'étude	Le schéma illustre le déroulement de l'étude en deux phases principales : l'étude PROUD-PV (en bleu) et l'étude CONTINUATION-PV (en vert). Les patients atteints de PV (HU naïfs ou non) sont répartis 1:1 dans les deux groupes de l'étude PROUD-PV. Le groupe Hydroxyurea reçoit une dose individuelle (dose initiale de 500 mg) quotidienne per os. Le groupe Ropeginterféron alpha2b reçoit une dose individuelle (dose initiale de 100 µg [HU naïfs] ou 50 µg [HU traités]) SC toutes les 2 semaines, avec l'ajout d'Aspirine 100mg/jour (sauf contre-indication). Après 12 mois de traitement, une évaluation de l'efficacité et de la tolérance est réalisée. Les patients sont alors répartis dans l'étude CONTINUATION-PV : ceux du groupe Hydroxyurea sont transférés dans le groupe Meilleur traitement disponible (MTD), et ceux du groupe Ropeginterféron alpha2b restent dans ce groupe. Le groupe MTD reçoit une dose individuelle à la discrétion de l'investigateur. Le groupe Ropeginterféron alpha2b continue à recevoir la même dose individuelle SC toutes les 2, 3 ou 4 semaines. Après 24 mois de traitement, une seconde évaluation de l'efficacité et de la tolérance est réalisée. Une étude PEN-PV (en orange) est également mentionnée, où les patients reçoivent du Ropeginterféron alpha2b à une dose individuelle (stylo pré-rempli) toutes les 2 semaines. Les patients ayant précédemment participé à l'étude PROUD-PV et inclus dans l'étude CONTINUATION-PV sont ainsi répartis : - patients ayant reçu ropeginterféron alfa-2b dans l'étude PROUD-PV et poursuivant dans le groupe ropeginterféron alfa-2b de l'étude CONTINUATION-PV ; - patients ayant reçu HU dans l'étude PROUD-PV et poursuivant dans le groupe meilleur traitement disponible (MTD : HU ou autre traitement standard de première ligne de la PV laissé au choix de l'investigateur).

¹⁰ Défini par une normalisation des symptômes microvasculaires liés à la maladie et une diminution substantielle de la mutation sur l'allèle JAK2.

	Ce groupe témoin a été ajouté en cours d'étude par amendement du 15 juillet 2015, avec un décalage à l'inclusion dans ce groupe de 9 mois par rapport à la 1^{ère} inclusion issue de PROUD-PV) A noter que suite à un amendement au protocole les patients ayant préalablement participé à l'étude PEN-PV (stylo pré-rempli, alternative à l'injection SC par seringue), ont également pu poursuivre leur traitement par ropeginterféron alfa-2b dans l'étude CONTINUATION-PV.
Traitements étudiés	Les patients de l'étude CONTINUATION-PV ont reçu : - <u>Groupe ropeginterféron alfa-2b</u> par voie SC toutes les 2, 3 ou 4 semaines à une dose déterminée individuellement en fonction des schémas employés dans les études PROUD-PV et PEN-PV. La dose ne devait pas excéder 500 µg toutes les 2 semaines. - <u>Groupe meilleur traitement disponible (MTD)</u>: HU ou meilleur traitement disponible de première ligne à une dose déterminée individuellement. Le choix du produit et de la dose a été effectué selon l'investigateur. <u>Traitements concomitants :</u> - Aspirine 100 mg/j sauf si contre-indication - Phlébotomie (saignée) recommandée si hématoците > 45% dans le groupe ropeginterféron alfa-2b : tout autre traitement cytoréducteur était exclu
Critère de jugement principal	Taux de réponse évalué tous les 3 mois, défini par 2 Co-critères principaux (présence obligatoire de tous les critères composites) : - <u>Réponse hématologique complète définie par :</u> - o hématoците < 45 % sans phlébotomie (ou > 3 mois depuis la dernière phlébotomie) - o plaquettes < 400 x 10⁹/L - o leucocytes < 10 x 10⁹/L - o ET taille de la rate normale (diamètre longitudinal) i.e. ≤ 12 cm chez les femmes et ≤ 13 cm chez les hommes (évaluation locale par échographie) - <u>Réponse hématologique complète définit par :</u> - o hématoците < 45 % sans phlébotomie (ou > 3 mois depuis la dernière phlébotomie) - o plaquettes < 400 x 10⁹/L - o leucocytes < 10 x 10⁹/L - o ET résolution et/ou amélioration clinique des signes (splénomégalie cliniquement significative, si présente à l'inclusion) et des symptômes liés à la maladie (perturbations micro-vasculaires, prurit, céphalées)
Critères de jugement secondaires	Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole rendant ces critères exploratoires. - évolution des paramètres hématologiques au cours de l'étude - évolution de la réponse moléculaire - évolution de la taille de la rate - taux de maintenance de la réponse - durée de maintenance de la réponse - délai jusqu'à la 1^{ère} réponse - délai sans progression - nombre de phlébotomies réalisées - évolution de la qualité de vie (EQ-5D-3L)
Taille de l'échantillon	Aucune hypothèse statistique n'a été prédéfinie.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal et secondaire</u> Les analyses intermédiaires ont été autorisées au cours de l'étude sans planification. Des statistiques descriptives ont été fournies pour évaluer notamment la tolérance. <u>Principaux amendements au protocole</u> Le protocole initialement approuvé le 03 juin 2014 a fait l'objet de multiples amendements au protocole.

	<u>Amendements n°1 en 2015 :</u> - Ajout du groupe HU de PROUD-PV dans CONTINUATION-PV dans le but de collecter des données à long terme concernant ces patients précédemment randomisés dans ce groupe. - Autorisation de la poursuite du traitement par ropeginterféron alfa-2b en stylo prérempli dans le cadre de CONTINUATION-PV, chez les patients ayant participé à l'étude PEN-PV. - Introduction du schéma d'administration toutes les 3 ou 4 semaines, en traitement chronique. <u>Amendement n°2 du 11 novembre 2016 :</u> - Modification des critères de jugement de l'étude et ajout du deuxième co-critère principal - Groupe HU renommé en MTD (meilleur traitement disponible) afin d'inclure des patients recevant un autre traitement de 1ère ligne qu'HU, à la décision de l'investigateur. Le choix de continuer le traitement était discuté à chaque visite trimestrielle en fonction des critères d'efficacité - Collecte des données d'efficacité des deux groupes de traitement tous les 3 mois <u>Amendement n°3 du 31 mars 2017 :</u> - Possibilité d'utilisation du stylo prérempli dosé à 500 µg au lieu de 2 stylos de 250 µg chez les patients recevant une dose totale de ropeginterféron alfa-2b > 300 µg par administration.
--	---

Résultats :

► Effectifs

Au total, parmi les 217 patients ayant terminé l'étude PROUD-PV, 171 patients ont été inclus dans l'étude CONTINUATION-PV dont 95/171 (56 %) patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 76/171 (44 %) patients dans le groupe avec le meilleur traitement disponible (MTD) selon l'investigateur.

Parmi ces 171 patients, 24 (14,0 %) ont arrêté prématurément l'étude CONTINUATION-PV, soit 17 patients (17,9 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 7 patients (9,2 %) dans le groupe MTD. Les motifs les plus fréquemment rapportés étaient les EI (6,3%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et (2,6%) dans le groupe MTD, et le retrait de consentement (3,5 % dans les deux groupes).

► Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

La population incluse dans l'étude CONTINUATION-PV avait à l'état basal (inclusion dans PROUD-PV) un âge médian de 59 [30 ;85] ans, avec des caractéristiques démographiques similaires entre les 2 groupes. Au total, 98,2 % des patients avaient une mutation JAK2V617F confirmée, avec un taux d'allèle muté de 42,8 % (dans le groupe ropeginterféron alfa-2b) et de 42,9 % (dans le groupe MTD). La proportion de patients ayant une taille de la rate normale (c.à.d. avec une taille ≤ 12 cm pour les femmes et de taille ≤ 13 cm pour les hommes) à l'inclusion était de 75/171 (43,9 %). Quinze patients (15/171) ont été rapportés comme ayant une splénomégalie, avec une taille médiane de la rate de 15,5 cm [9,0 ; 19,5].

Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie à l'état basal (inclusion dans PROUD-PV) - étude CONTINUATION-PV (population FAS 36 mois)

Caractéristiques cliniques	Ropeginterféron alfa-2b n = 95	MTD n = 76	Total n = 171
Durée de la MV, mois			
Moyenne (ET)	12,1 (25,82)	10,2 (17,32)	11,2 (22,40)
Médiane [min ; max]	1,8 [0,0 ; 145,5]	1,6 [0,0 ; 91,6]	1,7 [0,0 ; 145,5]
Durée du traitement précédent par HU, mois			
n	30	20	50
Moyenne (ET)	12,9 (11,04)	13,4 (11,77)	13,1 (11,22)
Médiane [min ; max]	9,5 [0,9 ; 30,9]	8,2 [1,0 ; 36,4]	8,7 [0,9 ; 36,4]
JAK2V617F mutation confirmée, n (%)			
Oui	94 (98,9 %)	74 (97,4 %)	168 (98,2 %)
Données manquantes	1 (1,1 %)	2 (2,6 %)	3 (1,8 %)
Hématocrite, %			
Moyenne (ET)	48,3 (5,3)	49,9 (5,52)	49,0 (5,44)
Médiane [min ; max]	47,7 [36,8 ; 61,7]	49,9 [39,8 ; 65,0]	48,5 [36,8 ; 65,0]
Leucocytes, 10⁹/L			
Moyenne (ET)	11,8 (4,93)	12,2 (4,43)	12,0 (4,70)
Médiane [min ; max]	10,9 [4,0 ; 28,0]	11,3 [5,8 ; 23,2]	11,0 [4,0 ; 28,0]
Plaquettes, 10⁹/L			
Moyenne (ET)	546,5 (280,34)	511,9 (244,31)	531,1 (264,74)
Médiane [min ; max]	488,0 [115,0 ; 1 495,0]	451,0 [165,0 ; 1 182,0]	462,0 [115,0 ; 1 495,0]
Proportion de patient avec taille de la rate normale, n (%)			
Oui	39 (41,1 %)	36 (47,4 %)	75 (43,9 %)
Non	56 (58,9 %)	40 (52,6 %)	96 (56,1 %)
Taille de la rate (diamètre longitudinal), cm			
Moyenne (ET)	13,7 (3,15)	13,3 (2,98)	13,5 (3,08)
Médiane [min ; max]	13,5 [8,5 ; 25,0]	12,8 [7,5 ; 22,0]	13,5 [7,5 ; 25,0]
Présence d'une splénomégalie à l'inclusion n (%)			
Oui	7 (7,4 %)	8 (10,5 %)	-
Non	88 (92,6 %)	68 (89,5 %)	-

MTD : meilleur traitement disponible ; MV : maladie de Vaquez ; ET : écart type

► Critères de jugement principal

A la date de l'analyse intermédiaire (29 mai 2018) :

Les résultats préliminaires sur le co-critère de jugement principal (réponse hématologique complète ET taille de la rate normale) ont rapporté une proportion de patients répondeurs de 38/90 (42,2 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 21/69 (30,4%) dans le groupe MTD.

Sur le co-critère de jugement principal (réponse hématologique complète ET résolution et/ou amélioration clinique des signes et symptômes liés à la maladie), les résultats préliminaires ont rapportés une proportion de patients répondeurs de 50/95 (52,6%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b e et de 28/74 (37,8%) dans le groupe MTD.

► Parmi les critères de jugement secondaires

A la date de l'analyse intermédiaire (29 mai 2018) :

De multiples critères de jugement secondaires ont été exploratoires. Parmi ces critères, les résultats suivants sont rapportés :

- le délai médian jusqu'à la première réponse (avec le critère de la rate) a été de 18,0 mois dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 6,0 mois dans le groupe MTD.
- le délai médian jusqu'à la première réponse (sans le critère de la rate) a été de 9,0 mois dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 6,0 mois dans le groupe MTD.
- le nombre de patient ayant eu recours à une phlébotomie a été respectivement de 12/83 (14,5 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 7/68 (10,3%) dans le groupe MTD.

- le taux de maintien de la réponse hématologique (avec le critère de la rate) a été de 13/95 (13,7%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 5/76 (6,6%) dans le groupe MTD durant les 36 mois de traitement.
- le taux de maintien de la réponse hématologique (sans le critère de la rate) a été de 37/95 (38,9%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 11/76 (14,5%) dans le groupe MTD durant les 36 mois de traitement.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans les études PROUD-PV et CONTINUATION-PV dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L : la QDV a été un critère secondaire exploratoire dans ces études réalisées en ouvert. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude PROUD PV

7.3.1.1 Etude PROUD-PV (12 mois)

Les données de tolérance sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables– étude PROUD-PV (population de tolérance)

Profil de tolérance, n (%)	Rpeginterféron alfa-2b n = 127	Hydroxyurée n = 127	Total n = 254
Nombre total d'EIE	813	747	1 560
Nombre de patients ayant eu au moins un :			
EI de grade 3	21 (16,5 %)	26 (20,5 %)	47 (18,5 %)
EI de grade 4	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	2 (0,8 %)
EI de grade 5	1 (0,8 %)	0	1 (0,4 %)
EIG	14 (11,0 %)	11 (8,7 %)	25 (9,8 %)
EI avec arrêt définitif du traitement	7 (5,5 %)	2 (1,6 %)	9 (3,5 %)
EI d'intérêt particulier	11 (8,7 %)	4 (3,1 %)	15 (5,9 %)

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ; HU : hydroxyurée

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 5,5% dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 1,6% dans le groupe HU. Ceux de grades ≥ 3 ont concerné 18,1% des patients du groupe ropeginterféron alfa-2b et 21,2% des patients du groupe HU.

Les EI graves ont été notés chez 11% dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 8,7% dans le groupe HU.

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10% dans un des deux groupes) ont été : la thrombocytopénie (15 % dans le groupe ropeginterféron alfa-2b *versus* 28,3% dans le groupe HU), l'anémie (6,3% *versus* 24,4%), la leucopénie (8,7% *versus* 21,3 %), l'augmentation des gamma-glutamyl-transférases (γ -GT) (14,2% *versus* 0,8%), les nausées (2,4% *versus* 11,8 %) et la fatigue (12,6% *versus* 13,4%).

Un décès est survenu dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (glioblastome). Ce décès n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Pour les EI d'intérêt particulier, dans le groupe ropeginterféron alfa-2b, 4 EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 11/127 (8,7%) patients et 7 EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 4/127 (3,1%) patients dans le groupe hydroxyurée.

Parmi ces EI d'intérêt particulier ont été rapportés le plus fréquemment (>1%) :

- dans le groupe ropeginterféron alfa-2b : des affections endocriniennes (1 cas de thyroïdite auto-immun, 2 cas d'hypothyroïdie et 1 cas d'hyperthyroïdie) chez 4/2127 patients (3,1 %), des affections du système nerveux (2 cas d'AVC) chez 2/127 patients (1,6 %), et des affections psychiatriques (1 cas d'anxiété, 1 cas de dépression et 1 cas de troubles de l'humeur) chez 2/127 patients (1,6 %).
- dans le groupe HU : des affections cardiaques (1 cas de fibrillation auriculaire, 2 cas d'insuffisance cardiaque, 1 cas d'épanchement péricardique).

L'observation de 2 cas d'AVC en phase d'ajustement posologique incite à une surveillance particulière des patients durant cette phase cf. (4.4 mises en garde spéciales et précaution d'emploi du RCP) : [...] « L'efficacité de la diminution des risques cardiovasculaires et thromboemboliques n'est pas pleinement établie pendant la phase de d'ajustement posologique. Il convient donc de surveiller étroitement les patients, en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. » [...]

7.3.1.2 Etude Continuation-PV (24 mois)

Dans cette étude d'extension de 24 mois, l'analyse de la tolérance a porté sur 171 patients dont 95 patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 76 patients dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) ».

A l'analyse intermédiaire (*cut-off* du 29 mai 2018), 2011 événements indésirables (EI) ont été rapportés dont 1278 EI dans le groupe ropeginterféron alfa-2b chez 87/95 patients (91,6%) et 733 EI chez 72/76 (94,7 %) patients dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) ».

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10% dans un des deux groupes) ont été :

- dans le groupe ropeginterféron alfa-2b : thrombocytopénie (26,3 %), leucopénie (22,1 %), augmentation des γ -GT (17,9 %), fatigue (15,8 %), augmentation des ALT (13,7 %), céphalées (12,6 %), anémie (12,6 %), augmentation des AST (11,6 %), vertiges (11,6 %), fièvre (11,6 %), myalgies (11,6 %), asthénie (10,5 %), arthralgie (10,5 %), toux (10,5 %) et splénomégalie (10,5 %) ;
- dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) » : thrombocytopénie (34,2 %), anémie (32,9 %), leucopénie (30,3 %), céphalées (18,4 %), grippe (11,8 %), rhinopharyngite (11,8 %), fatigue (11,8 %), diminution du nombre de plaquettes (11,8 %), diarrhée (11,8 %), hypertension (11,8 %) et splénomégalie (10,5 %).

Dix EI ont entraîné l'interruption du traitement chez 7/95 patients (5,5%) avec du ropeginterféron alfa-2. Dans le groupe meilleur traitement disponible (MTD), six EI ont entraîné l'interruption du traitement chez 5/76 patients (6,6%).

Concernant les EI de grades ≥ 3 :

- soixante et un (61) EI de grade 3 ont été rapportés chez 33/95 patients (34,7 %) du groupe ropeginterféron alfa-2b. Les plus fréquents (> 3 %) ont été : augmentation des γ -GT (5,3 %), augmentation des ALAT (4,2 %) et thrombocytopénie (3,2 %). Dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) » 45 EI ont été rapportés chez 25/76 patients (32,9 %). Les plus fréquents (> 3 %) ont été : thrombocytopénie (6,6 %) et leucopénie (5,3 %).
- quatre (4) EIE de grade 4 ont été rapportés chez 2 (2,1 %) patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b, avec un cas d'augmentation des γ -GT considéré comme lié au traitement. Aucun EIE de grade 4 n'a été rapporté dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) ».

Au total, 28 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 17/95 (17,9 %) patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b versus 25 EIG chez 17/76 (22,4 %) patients dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) ». Les EIG liés au traitement ont été :

- groupe ropeginterféron alfa-2b : anémie (1,1 %) et anémie microcytaire (1,1 %) ;
- groupe meilleur traitement disponible (MTD) : leucémie aigüe (1,3 %), mélanome (1,3 %), anémie (1,3 %), granulocytopenie (1,3 %) et leucopénie (1,3 %).

Trois décès sont survenus au cours de l'étude avec un décès dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et deux décès dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) ». Un seul de ces décès a

été considéré comme lié au traitement (leucémie aigüe dans le groupe « meilleur traitement disponible (MTD) »).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) v1.0

Risques importants identifiés	- Hépatotoxicité - Dysfonctionnement thyroïdien - Troubles neuropsychiatriques - Troubles oculaires, incluant diminution de l'acuité visuelle, perte de vision, cécité et décollement de la rétine - Troubles cardiaques, incluant cardiomyopathie, infarctus du myocarde et ischémie myocardique - Troubles pulmonaires, incluant fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire et pneumonie - Diabète sucré
Risques importants potentiels	- Hypertension artérielle pulmonaire - Microangiopathie thrombotique - Néoplasie, bénigne ou maligne - Toxicité sur l'appareil reproductif, avortement spontané - Troubles démyélinisants
Informations manquantes	- Sans objet

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues de deux PSUR (couvrant la période du 15/02/2019 au 14/02/2020). Au cours de la période d'étude, dans le premier PSUR n°1 (du 15/02/2019 au 14/08/2019), 1 cas grave de pancréatite aigüe a été rapporté ayant déclenché un nouveau signal de surveillance. Dans le PSUR n°2 (du 15/08/2019 au 14/02/2020) en cours d'évaluation par l'EMA, un cas grave de splénomégalie a été rapporté.

7.3.4 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : leucopénie (19,1 %), thrombocytopénie (18,5 %), arthralgies (12,9 %), fatigue (12,4 %), élévation de la gamma-glutamyl-transférase (11,2 %), syndrome grippal (10,7 %), myalgies (10,7 %), pyrexie (8,4 %), prurit (8,4 %), élévation de l'alanine aminotransférase (8,4 %), anémie (7,9 %), douleurs dans les extrémités (6,7 %), alopecie (6,7 %), neutropénie (6,7 %), élévation de l'aspartate aminotransférase (6,2 %), céphalées (6,2 %), diarrhée (5,6 %), frissons (5,1 %), sensations vertigineuses (5,1 %) et réaction au point d'injection (5,1 %).

Les effets indésirables graves sont la dépression (1,1 %), la fibrillation auriculaire (1,1 %) et l'état de stress aigu (0,6 %).

[...]

Description de certains effets indésirables

[...]

Affections gastro-intestinales

Des cas d'affections gastro-intestinales ont été rapportés avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa chez 15,2 % des patients traités par ropeginterféron alfa-2b. Les affections gastro-intestinales le plus fréquemment rapportées ont été les diarrhées (5,1 % ; taux d'incidence : 2,8 [événements/100 patients par an]) et les nausées (4,5 % ; taux d'incidence : 1,6 [événements/100 patients par an]).

SNC

Dans le programme de développement clinique du ropeginterféron alfa-2b, deux cas de dépression sévère (1,1 % ; taux d'incidence : 0,4 événement/100 patients par an) se sont produits. La guérison

des patients a été complète après l'arrêt définitif du traitement. Un patient a présenté un état de stress aigu grave (0,6 % ; taux d'incidence : 0,2 événement/100 patients par an) d'intensité modérée. Le trouble a complètement disparu lorsque la dose de ropeginterféron alfa-2b a été réduite. Des effets sur le système nerveux central, incluant tentative de suicide, pensées suicidaires, agressivité, troubles bipolaires, manie et état de confusion, ont été rapportés avec l'interféron alfa (voir rubrique 4.4 du RCP).

Système cardiovasculaire

Au cours du traitement par ropeginterféron alfa-2b, trois cas de fibrillation auriculaire (1,1 % ; taux d'incidence : 0,5 événement/100 patients par an) d'intensités de grades 1 à 3 se sont produits chez deux patients. Le traitement par ropeginterféron alfa-2b a été poursuivi et les patients ont reçu des médicaments appropriés pour traiter ces événements. Deux événements étaient résolus et un événement était toujours en cours au moment de l'évaluation.

Appareil respiratoire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) ont été rapportés avec l'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque élevé de HAP (par exemple, hypertension portale, infection à VIH, cirrhose). Les événements ont été rapportés à différents moments dans le temps, généralement plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Système oculaire

Des affections oculaires graves ont été rapportées avec l'interféron, par exemple rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétinien, décollement de la rétine et occlusion artérielle ou veineuse rétinienne (voir rubrique 4.4 du RCP).

07.4 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription du ropeginterféron alfa-2b (BESREMI) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans son indication AMM « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (MV, polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique ».

L'efficacité et la tolérance du ropeginterféron alfa-2b (BESREMI) dans le traitement de la PV ont été évaluées dans une étude de phase III (PROUD-PV) et dans son étude d'extension (CONTINUATION-PV).

L'étude PROUD-PV, ouverte, comparative, randomisée, de phase III, a évalué l'efficacité et la tolérance du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée (HU) chez 254 patients adultes atteints d'une maladie de Vaquez, naïfs de traitement par hydroxyurée (n=160) ou ayant déjà été traités par de l'hydroxyurée dans les trois dernières années, sans résistance ou intolérance documentée (n=94). Les patients ont été stratifiés en fonction de leur exposition antérieure à l'HU, de leur âge à l'inclusion (≤ 60 ou > 60 ans) et de l'existence d'événements thromboemboliques antérieurs.

Au total, 254 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 127 patients dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (administration en injection SC de 50 µg à 500 µg toutes les 2 semaines) ;
- 127 patients dans le groupe hydroxyurée (500 mg à 3000 mg per os par jour).

Une étude d'extension (CONTINUATION-PV), ouverte, comparative non randomisée après amendement au protocole, a recruté 171 patients adultes, ayant une maladie de Vaquez et ayant auparavant participé jusqu'à la fin à l'étude PROUD-PV ou à l'étude PEN-PV. Parmi ces 171 patients, 95/171 (56 %) patients ont reçu du ropeginterféron alfa-2b et 76/171 (44 %) patients ont

reçu le meilleur traitement disponible (MTD) selon l'investigateur. La totalité des patients du groupe MTD ont reçu au moins une dose d'hydroxyurée.

► Efficacité

Dans l'étude PROUD-PV, la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal (taux de réponse¹¹ à 12 mois).

Dans la population FAS, le taux de réponse à 12 mois a été de 21,3 % (26/122) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 27,6 % (34/123) dans le groupe HU soit une différence de -6,57 % (IC95% [-17,23 ; 4,09] ; p = NS ; la borne inférieure de l'IC95% à -17,23% a été inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -10,5 %. L'analyse per protocole a confirmé ce résultat.

Les résultats d'une analyse *non prévue au protocole* a suggéré la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b à l'hydroxyurée sur un critère de jugement principal post hoc moins contraignant (la réponse au traitement définie uniquement par les critères composites hématologiques sans le critère sur la taille de la rate). Toutefois, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette analyse compte tenu de son caractère post-hoc.

Les résultats préliminaires issus d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension, ouverte, (CONTINUATION-PV) réalisée chez 171 patients ont suggéré après 36 mois de traitement une réponse hématologique complète comprise entre 42,6% et 52,6% selon la définition du critère d'évaluation principal (2 co-critères principaux définissaient la réponse hématologique complète¹²).

► Tolérance

Durant la période en ouvert randomisée de l'étude PROUD-PV, la fréquence des événements indésirables a été moindre dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (81,9%) que dans le groupe HU (87,4%).

Le profil de tolérance du ropeginterféron alfa-2b s'est principalement caractérisé par la thrombocytopénie (15 % versus 28,3%), l'anémie (6,3% versus 24,4%), la leucopénie (8,7% versus 21,3 %), l'augmentation des gamma-glutamyl-transférases (γ-GT) (14,2% versus 0,8%), les nausées (2,4% versus 11,8 %) et la fatigue (12,6% versus 13,4%).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été plus fréquents dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (11%) par rapport au groupe HU (8,7%) ainsi que les arrêts de traitement pour événements indésirables (5,5% versus 1,6%).

Les EI d'intérêt particulier ont également été plus fréquemment rapportés dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (8,7%) par rapport au groupe HU (3,1%).

Au cours de la phase d'extension en ouvert de 24 mois, il n'a pas été rapporté d'événement nouveau et inattendu par rapport à ceux rapportés au cours de la période en ouvert randomisée (Etude PROUD-PV).

► Discussion

- Bien que les formes d'administration des médicaments évalués soient différentes, il est regrettable que les études aient été réalisées en ouvert ;
- La population incluse est hétérogène dans la mesure où elle inclut des patients naïfs de cytoréducteurs et des patients traités par hydroxyurée ;
- A l'inclusion seulement la moitié de la population incluse avait une taille de rate normale et la présence d'une splénomégalie progressive (apparition de novo d'une splénomégalie palpable ou présence de symptômes liés à la splénomégalie) était un critère d'inclusion chez les patients naïfs de traitement cytoréducteurs ;

¹¹ La réponse au traitement était définie par l'atteinte des 4 critères suivants :

- hémoglobine < 45 % sans phlébotomie (au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie)
- plaquettes < 400 x 10⁹/L
- leucocytes < 10 x 10⁹/L
- et taille de la rate normale (diamètre longitudinal) i.e. ≤ 12 cm chez la femme et ≤ 13 cm chez l'homme.

¹² Idem au critère de jugement principal de l'étude PROUD pour un des deux cocritères principaux et autre définition :

- hémoglobine < 45 % sans phlébotomie (ou > 3 mois depuis la dernière phlébotomie)
- plaquettes < 400 x 10⁹/L
- leucocytes < 10 x 10⁹/L
- et résolution et/ou amélioration clinique des signes (splénomégalie cliniquement significative, si présente à l'inclusion) et des symptômes liés à la maladie (perturbations micro-vasculaires, prurit, céphalées).

- L'étude PROUD-PV n'a pas permis de conclure à la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée sur le critère de jugement principal (taux de réponse à 12 mois avec composantes hématologiques et une taille de la rate normale). L'étude était initialement prévue pour démontrer la supériorité et l'objectif de l'étude a été modifié en non-infériorité par amendement en cours de réalisation de l'étude (avant le gel de la base) ;
- Une analyse post-hoc exploratoire (analyse de non-infériorité de l'étude PROUD-PV) a été réalisée par le laboratoire, sur un critère principal modifié et défini a posteriori après le gel de la base, (taux de réponse avec composantes hématologiques mais sans évaluation de la normalisation de la taille de la rate). Dans cette analyse, la marge de non-infériorité (-20%) n'a pas été prévue au protocole et a été fixée a posteriori selon avis d'experts. Cette analyse ne peut donc être considérée que comme exploratoire et ne permet pas de conclure à la non-infériorité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée.
- L'étude CONTINUATION-PV est une étude d'extension dont le groupe comparateur/groupe témoin, a été ajouté en cours d'étude par amendement au protocole, et pour laquelle un biais de sélection ne peut être exclu du fait de l'inclusion dans le bras expérimental uniquement de patients avec des critères de réponse hématologique. Aucun résultat comparatif issu de cette étude ne peut avoir de valeur démonstrative formelle.
- Le délai d'observation du critère de jugement principal de 12 mois pour l'étude PROUD-PV a été jugée trop courte par la Commission de Transparence au regard de la durée d'évolution de la pathologie.
- Aucune donnée robuste sur la qualité de vie n'est disponible et leur analyse est limitée par le caractère ouvert de l'étude ;
- En termes de tolérance, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 104/127 (81,9%) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b versus 111/127 (87,4%) dans le groupe hydroxyurée mais les EIG ont été un peu plus fréquents dans le groupe ropeginterféron alfa-2b chez 14/127 patients (11,0 %) versus 11/127 patients (8,7%) dans le groupe HU ainsi que les arrêts de traitement pour événements indésirables (5,5% versus 1,6%).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Une étude correspondant aux activités additionnelles de pharmacovigilance est prévue (étude PASS) :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PASS	Cohorte observationnelle - L'objectif est d'acquérir des données supplémentaires sur la sécurité et la tolérance de Ropeginterferon alfa-2b chez des patients atteints de Maladie de Vaquez (Polycythaemia Vera) traités en routine par Ropeginterferon alfa-2b dans la période post-marketing en particulier sur l'hépatotoxicité et la cardiotoxicité durant la phase d'ajustement de dose.	Q3 2023

Des études dans l'indication de la maladie de Vaquez sont en cours :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04182100	Essai de Phase II, prospectif, ouvert non comparatif chez 30 patients adultes au Japon	Q1 2021

Low-PV	Essai de Phase III, prospectif, contrôlé, randomisé, en ouvert chez 150 patients à faible risque. Groupe expérimental : ropeginterféron et groupe contrôle : thérapie standard (basée sur phlébotomies et aspirine (100mg). - Critère principal : proportion (%) de répondeurs (hématocrite <45% durant 12 mois après traitement pour chaque groupe) sans progression	-
---------------	--	---

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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'hyperplaquettose, 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 2020³ (quel que soit le niveau de risque) et européennes de l'ESMO 2015⁴ (chez les patients à haut risque) ainsi que les recommandations ELN⁵ 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 de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) dans la stratégie thérapeutique :

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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle (polycythemia vera) entraîne des complications à court terme (thrombose) et à long terme (transformation en leucémie aigüe ou en myélofibrose) qui peuvent engager le pronostic vital.

► BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est un traitement à visée curative

► En l'absence de données de qualité méthodologique acceptable apportant la preuve de sa non-infériorité sur un critère cliniquement pertinent par rapport à l'hydroxyurée (comparateur cliniquement pertinent) et compte tenu de son profil de tolérance à court terme et des incertitudes sur sa tolérance à long terme, le rapport efficacité/effets indésirables de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est à ce jour mal établi.

► Il existe des alternatives. En effet, en traitement de première ligne des adultes atteints de la maladie de Vaquez, il existe une alternative thérapeutique, l'hydroxurée ayant l'AMM et l'interféron alfa (hors AMM). En deuxième ligne c'est-à-dire chez les patients qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, les alternatives sont représentées par le ruxolitinib (JAKAVI), le pipobroman (VERCYTE) et l'interféron alfa (hors AMM).

► BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Vaquez (cf. rubrique 08).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie. La maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle (*polycythemia vera*, PV) est une maladie grave, invalidante, d'évolution chronique se compliquant notamment d'événements thrombo-emboliques et étant susceptible d'évoluer vers une myélofibrose ou en leucémie aigüe,
- de son incidence et de sa prévalence (maladie rare). La PV a une incidence annuelle estimée d'environ 1/36 000 à 1/100 000 et une prévalence de 1/3 300 (Orphanet),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, en l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité (non-infériorité non démontrée par rapport à l'hydroxyurée) et sur la qualité de vie.

- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26/06/2020 Date d'examen : 4 novembre 2020 Date d'adoption : 18 novembre 2020 Date d'audition du laboratoire et d'examen des observations : 16 décembre 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	BESREMI 250 microgrammes/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP 34009 301 994 11)
Demandeur	AMOMED PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 février 2019 Plan de Gestion de Risque (PGR) Etude observationnelle Post Authorization Safety Study (PASS) pour étudier la tolérance et sécurité d'emploi en vie réelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Prescription réservée aux spécialistes en Hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L03AB15 Ropeginterféron alfa-2b

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire