

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ropeginterféron alfa-2b

BESREMI 250 µg/0,5mL,

solution injectable en stylo pré-rempli

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2025

- **Maladie de Vaquez (polycythémie vraie)**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans l'indication « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse) »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Dans le périmètre du remboursement :**

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est un traitement de première intention, chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

Le risque de toxicité, notamment psychiatrique, impose une surveillance attentive.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b), mais la Commission prend en considération un usage médical bien établi depuis plusieurs années d'un autre interféron alpha pégylé (peginterféron alfa-2a) dans cette pathologie, avec une efficacité rapportée en termes de contrôle des paramètres hématologiques et probablement sur le risque thrombotique ; le positionnement de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) par rapport à PEGASYS (peginterféron alfa-2a) ne peut être précisé en l'absence de donnée comparative.


→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'état actuel des données fournies, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – IMPORTANT uniquement dans l'indication « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse) » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données non concluantes issues de l'étude PROUD-PV, et des limites méthodologiques de l'étude d'extension CONTINUATION-PV ne permettant pas d'évaluer l'apport de ce traitement dans cette pathologie, – de l'absence de données robustes d'efficacité et de tolérance versus les autres alternatives, – de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, – du profil de tolérance marqué notamment par des événements indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées), une asthénie, – mais prenant en compte l'usage médical bien établi du peginterféron alfa-2a, un autre interféron alpha pégylé dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez, <p>la Commission considère que BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez, chez les patients adultes sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet</p>
Population cible	<p>La population cible est estimée à minimum 1 650 patients par an.</p>
Demande de données	<p>Sans objet.</p>
Recommandations particulières	<p>Sans objet.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020 ¹)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020 ¹)	12
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	La Commission avait rendu un avis défavorable au remboursement pour la spécialité BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) le 16/12/2020 dans l'entièreté de son indication AMM à savoir « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique ¹ »
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM (en 2 ^{ème} ligne de traitement), la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentation concernée	ropeginterféron alfa-2b (code ATC : L03AB15) BESREMI 250 microgrammes/0,5 mL, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche(s) en verre de 0,5 ml dans un stylo pré-rempli avec 2 aiguilles (CIP : 34009 301 994 1 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AOP Orphan Pharmaceuticals France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/02/2019 Date des rectificatifs et teneur : – Absence de mesures additionnelles de minimisation des risques : mesures et activités de routine en lien avec le Plan de Gestion des Risques (PGR) – Etude observationnelle Post Authorization Safety Study (PASS) pour étudier la tolérance et sécurité d'emploi en vie réelle "A Prospective, Multicentre, Non-interventional, Observational, Post-authorisation Safety Study of Ropeginterféron alfa-2b in Polycythaemia Vera Patients (Besremi-PASS)" EU PAS number : EUPAS29462
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en Hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un interféron alfa-2b recombinant conjugué à un groupement méthoxy polyéthylène glycol (mPEG)

¹ HAS. Avis de la Commission relatif à la spécialité BESREMI (ropeginterféron alfa-2b). 16/12/2020. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225401/fr/besremi-ropeginterferon-alfa-2b

Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : la spécialité a notamment obtenu un remboursement en Belgique, Allemagne, Italie, Pays-Bas. – Pour les Etats-Unis : la FDA a octroyé une autorisation dans une indication large à savoir « treatment of adults with polycythemia vera. »
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT avait rendu un avis défavorable au remboursement pour la spécialité BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) le 16/12/2020 dans l'entièreté de son indication AMM.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Vivre avec une NMP – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie ²

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 artérielle) et à plus long terme la transformation en leucémie aigüe ou en myélofibrose secondaire.

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.

Elle survient à une médiane d'âge de 60 ans.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Sa découverte est souvent fortuite et peut se faire :

- par un hémogramme au cours d'un bilan (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'érythroméalgies, ou de signes cliniques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, thrombose veineuse ou artérielle),
- 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.

² Orphanet. Polyglobulie de Vaquez. Disponible sur [Orphanet: Polyglobulie de Vaquez](#)

Selon les recommandations de l'OMS de 2016³, le diagnostic s'appuie sur les critères suivants :

Critère	Détail
Critères majeurs	
1. Hémoglobine / Hématocrite / VGT	– Hb > 16,5 g/dL (homme) ou > 16 g/dL (femme) – Ht > 49 % (homme) ou > 48 % (femme) Ou volume globulaire total (VGT) > 25 % au-dessus de la valeur théorique
2. Biopsie médullaire	Hypercellularité médullaire avec panmyélose (prolifération des 3 lignées myéloïdes) incluant des mégacaryocytes polymorphes et matures
3. Mutation JAK2	Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation JAK2 exon 12
Critère mineur	
Taux d'érythropoïétine (EPO)	Taux normal ou subnormal (bas) d'EPO sérique

Le diagnostic nécessite soit la présence des 3 critères majeurs, soit celles de 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.

Ces recommandations ont été mises à jour en 2022⁴, et reprennent celles de 2016 en intégrant notamment une analyse plus approfondie de la moelle osseuse afin de distinguer d'autres syndromes myéloprolifératifs, une prise en compte plus marquée du volume globulaire total en cas de seuils limites d'Hb et d'Hte, et en mentionnant explicitement d'autres mutations que JAK2.

Les complications de la PV sont principalement les thromboses artérielles liées à l'hyperviscosité, et plus rarement veineuses. Les thromboses dans le territoire splanchnique sont caractéristiques et ont des complications propres⁵.

Au terme de plusieurs années d'évolution, des complications hématologiques telles qu'une splénomégalie myéloïde (« myélofibrose secondaire ») dans environ 10-15 % des cas, 10 à 15 ans après le diagnostic², correspondant à une splénomégalie taille pathologique et envahissement de la moelle osseuse par un tissu fibreux, l'empêchant alors de produire les cellules sanguines, ou une leucémie aigüe myéloïde, généralement fatale en quelques mois et qui peut faire suite à une splénomégalie myéloïde ou à une myélodysplasie.

Épidémiologie

Le taux d'incidence annuel estimé se situe entre 1/38 314 et 1/10 000 000 personnes. La prévalence est difficile à estimer, La PV a une incidence annuelle estimée à 1,9/100 000 personnes et une prévalence estimée à 30/100 000⁶.

³ Arber D.A, Orazi A, Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.

⁴ Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1

⁵ Tefferi A, Barbui T., « Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. » *Am J Hematol.*, vol. 98, n° 19, pp. 1465-1487, 2023 Sep.

⁶ Les cahiers d'orphanet, « Prévalence des maladies rares : données bibliographiques, » Novembre 2023

Prise en charge actuelle

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

Les modalités de prise en charge de la PV reposent notamment sur les recommandations européennes de L'*European LeukemiaNet* (ELN) 2018 mises à jour en 2021⁷ qui, ces dernières, s'intéressent spécifiquement aux patients à faible risque, et des recommandations américaines du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) mises à jour en 2025⁸.

Les options thérapeutiques dépendent notamment de l'âge du patient (+/- 60 ans) et des antécédents thrombotiques (oui/non) afin de définir deux niveaux de risque : élevé et faible.

Selon l'ELN (2018)⁹, on peut distinguer deux catégories de risques pouvant orienter la prise en charge thérapeutique chez les patients atteints d'une PV :

- Patients à bas risque thromboembolique : patients âgés de moins de 60 ans et sans antécédent de thrombose,
- Patients à haut risque thromboembolique : patients âgés de 60 et plus et/ou avec des antécédents de thrombose.

Chez les patients à haut risque, la cytoréduction est systématiquement mise en place. D'après les recommandations du NCCN, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) et hydroxyurée sont préférentiellement proposés, puis PEGASYS (peginterféron alfa-2a). Dans la pratique clinique en France, l'hydroxyurée reste l'option thérapeutique privilégiée chez les patients âgés de 60 ans et plus. L'interféron sera proposé en deuxième ligne en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

Chez les patients à faible risque, le traitement proposé est l'aspirine avec la mise en place de saignées itératives dont l'objectif est de maintenir un hématocrite < 45%, et un taux de leucocytes < 10 G/L. Elles ont une action immédiate sur le risque thrombotique en réduisant la viscosité sanguine mais induisent une carence martiale inhibant l'érythropoïèse qui doit être respectée et le maintien des saignées au long cours est contraignant.

Pour ce sous-groupe de patients, le groupe d'experts de l'ELN préconise la cytoréduction si au moins un des critères suivants est rempli : en cas d'intolérance aux saignées, d'une splénomégalie symptomatique, d'une hyperleucocytose persistante ou progressive, d'une thrombocytémie importante (> 1500 G/L), un hématocrite trop important malgré les saignées, un haut risque cardiovasculaire persistant, et/ou des symptômes persistants. D'après les recommandations du NCCN, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est préféré au PEGASYS (peginterféron alfa-2a) ou à l'hydroxyurée. D'après les recommandations de l'ELN, l'interféron alfa (BESREMI ou PEGASYS) est préféré à l'hydroxyurée. L'objectif thérapeutique est le même que pour les patients à haut risque, à savoir un maintien d'un hématocrite < 45%, et un taux de leucocytes < 10 G /L.

A noter que d'après l'ELN (2018), l'interféron alpha sera préféré chez les jeunes patients ou lorsqu'un projet de grossesse est envisagé.

⁷ Marchetti M, Vannucchi A.M, Griesshammer M. et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* . 2022 Apr;9(4):e301-e311.

⁸ National Comprehensive Cancer Network. Myeloproliferative Neoplasms. V.1.2025 (21/02/2025).

⁹ 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*, vol. 32, n° %15, pp. 1057-1069, 2018 May.

Une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée nécessite l'arrêt de ce traitement. Dans ce cas, les options sont :

- l'interféron alpha (BESREMI ou PEGASYS) ;
- la spécialité JAKAVI (ruxolitinib) est indiquée et recommandée dans le traitement de la maladie de Vaquez en cas de résistances ou d'intolérance à l'hydroxyurée ;
- la spécialité VERCYTE (pipobroman) est indiquée dans la même indication que JAKAVI (ruxolitinib) mais n'apparaît pas dans les dernières recommandations américaines ni européennes (patients à faible risque). S'agissant d'un agent alkylant, il possède un potentiel leucémogène rendant difficile son utilisation notamment chez les sujets jeunes. Dans l'avis de la HAS du 3 décembre 2014¹⁰, la CT a considéré le pipobroman comme une option de traitement de seconde intention chez les patients âgés.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'AMM :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agents cytoréducteurs				
HYDREA (hydroxy-carbamide) Bristol-Myers Quibb	HYDREA est indiqué dans le traitement des patients atteints de [...] <ul style="list-style-type: none"> - leucémies myéloïdes chroniques résistantes - polyglobulie primitive (polycythémia vera) - thrombocytémie essentielle avec un fort risque de complications thromboemboliques 	06/07/2016 (RI)	Important	NA
Anti-JAK				
JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé (ruxolitinib) Novartis Pharma	Traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.	25/11/2015 (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne de traitement de la polyglobulie de Vaquez
Agent alkylant				
VERCYTE 25 mg, comprimé (pipobroman) Laboratoires Delbert	Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxy-carbamide	03/12/2014 (RI)	Important	NA

A noter que la spécialité **PEGASYS (peginterféron alpa-2a)** a obtenu une AMM le 05/08/2024 dans le traitement de la PV et de la thrombocytémie essentielle, et est actuellement en cours d'évaluation par la Commission.

¹⁰ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 3 décembre 2014 relatif à VERCYTE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/vercyte_pic_ri_ct13812_avis2.pdf [consulté le 24/06/2025]

PEGASYS (peginterféron alfa-2a) a rencontré d'importantes tensions d'approvisionnement qui sont actuellement résolues¹¹.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments ayant un profil de tolérance acceptable, et permettant de prévenir le risque thromboembolique en limitant la transformation leucémique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de **BESREMI (ropeginterféron alfa-2b)** dans le traitement de la Maladie de Vaquez (*polycythemia vera*, PV) avait principalement reposé sur :

- **L'étude de phase III PROUD-PV**, multicentrique, de non-infériorité, randomisée, en ouvert versus hydroxyurée (HU) chez 257 patients atteints de PV avec mutation JAK2V617F, naïfs ou prétraités par HU (traitement en cours ou précédemment traités) ;
- **L'étude d'extension CONTINUATION-PV**, multicentrique, comparative non randomisée, en ouvert, réalisée chez 172 patients adultes ayant participé jusqu'à la fin de l'étude PROUD-PV et PEN-PV (étude d'acceptabilité de la forme pharmaceutique de ropeginterféron alfa-2b en stylo) parmi lesquels 95 patients ont continué à recevoir ropeginterféron alfa-2b, et 76 patients « le meilleur traitement disponible laissé au choix de l'investigateur » (hydroxyurée ou autre traitement standard de 1^{ère} ligne ; -majoritairement l'HU-).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les données de suivi à 6 ans de l'étude d'extension CONTINUATION-PV avec une actualisation des données de tolérance ;
- Les données de l'étude Low-PV^{12,13}, étude de phase II, multicentrique, randomisée, en ouvert, incluant une période comparative sur 12 mois et une période de suivi de 12 mois supplémentaires, ayant comparé l'efficacité et la sécurité du ropeginterféron alfa-2b en plus du traitement standard par phlébotomie par rapport à la phlébotomie seule chez des **patients atteints de PV de faible risque. Seule la publication et les suppléments ont été fournis par le laboratoire (protocole disponible, CSR indisponible).**

Les résultats de l'étude Low-PV ne seront pas décrits dans la suite de l'avis pour des raisons de transparence des résultats :

¹¹ ANSM. Information concernant PEGASYS. Actualisation en date du 12/05/2025. Disponible sur : [Actualité - Pegasys à nouveau disponible : nous levons progressivement les mesures - ANSM](#)

¹² Barbui T., Vannucchi AM., De Stefano V. et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* . 2021 Mar;8(3):e175-e184.

¹³ Barbui T., Vannucchi AM., De Stefano V. et al. Ropeginterferon versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. *NEJM Evid* 2023; 2 (6). 2023 May 15.

- La population sélectionnée correspond à des patients à faible risque chez qui un traitement cytoréducteur ne serait pas proposé étant donné les recommandations actuelles ; il n'y a pas de notion d'intolérance des saignées par exemple ou d'un autre critère préconisant la mise sous traitement cytoréducteur ;
- L'AMM du ropeginterféron alfa-2b précise que le traitement s'adresse à des patients sans splénomégalie symptomatique ; or, il ne s'agit pas d'un critère d'inclusion dans l'étude, et il à noter qu'environ un tiers des patients ont une splénomégalie palpable.

Le laboratoire a également soumis des données issues de 8 études observationnelles qui ne seront pas décrites dans la suite du document du fait notamment de leur caractère exploratoire et de leurs faibles effectifs.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020¹)

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 μ g à 500 μ g 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.

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 réponse¹⁴ à 12 mois).

Dans la population FAS (*Full Analysis Set*), 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

¹⁴ La réponse au traitement était définie par l'atteinte des 4 critères suivants :

- hémocrite < 45 % sans phlébotomie (au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie)
- plaquettes $< 400 \times 10^9/L$
- leucocytes $< 10 \times 10^9/L$ (les 3 premiers critères caractérisaient la réponse hématologique complète)
- et taille de la rate normale (diamètre longitudinal) i.e. ≤ 12 cm chez la femme et ≤ 13 cm chez l'homme.

de -6,57 % (IC_{95%} [-17,23 ; 4,09] ; p = NS ; la borne inférieure de l'IC_{95%} 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 ont 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 complète¹⁵).

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.

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.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude CONTINUATION-PV : résultats à 6 ans

Au total, parmi les 217 patients ayant terminé l'étude PROUD-PV, 171 ont été inclus dans l'étude CONTINUATION-PV dont 95/171 (56 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 76¹⁶/171 (44 %) dans le groupe meilleur traitement disponible (MTD).

Après 72 mois de traitement, 29,5 % des patients du groupe ropeginterféron alfa-2b et 29,7 % des patients du groupe MTD étaient sortis d'étude prématurément. Les autres patients étaient encore en cours de traitement à la date d'extraction (19/07/2021).

¹⁵ Idem au critère de jugement principal de l'étude PROUD pour un des deux cocritères principaux et autre définition :

- hémocrite < 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).

¹⁶ A noter que deux patients du groupe MTD ont été exclus de l'étude à la suite de déviations majeures.

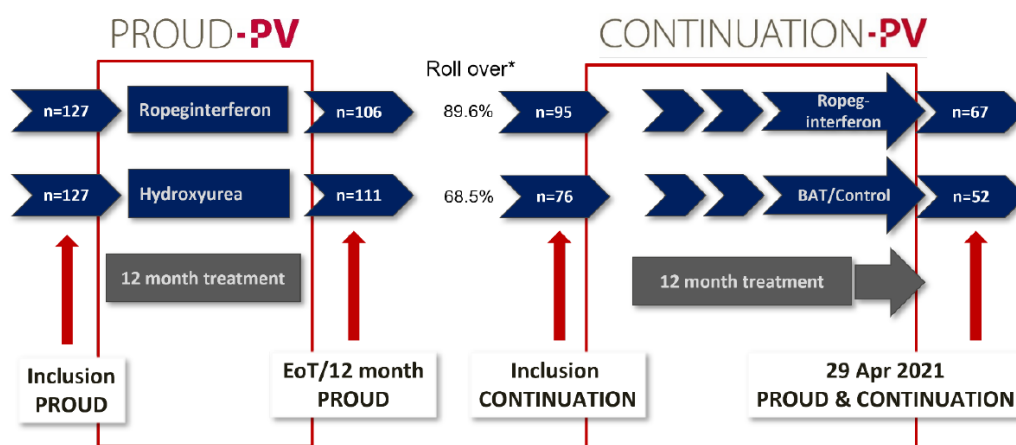


Figure 1 : Schéma de l'étude CONTINUATION-PV

En date du 19/07/2021, la proportion de patients atteignant le co-critère de jugement principal (réponse hématologique complète ET taille de la rate normale) était de 37,2 % (32/86 patients) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 25,0 % (15/60 patients) dans le groupe MTD.

Les principaux motifs de non-réponse à 72 mois étaient :

- La sortie prématurée de l'étude : 25/54 patients non-répondeurs [46,3 %] dans le groupe expérimental, et 20/45 patients non-répondeurs [44,4 %] dans le groupe contrôle ;
- La taille anormale de la rate : respectivement 24/54 patients [44,4 %] dans le groupe expérimental et 17/45 patients [37,8 %] dans le groupe contrôle.

Sur l'autre co-critère de jugement principal (réponse hématologique complète ET résolution et/ou amélioration clinique des signes et symptômes liés à la maladie), la proportion de patients répondeurs étaient de 39,8 % (35/88 patients) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 25,8 % (17/66 patients) dans le groupe MTD. La sortie prématurée de l'étude a été la principale raison de la non-réponse dans les 2 groupes de traitement (respectivement 47,2 % (25/53 patients) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 40,8 % (20/49) dans le groupe MTD).

A titre informatif également, le délai médian jusqu'à la première réponse hématologique (et taille de la rate normale) a été de 18 mois dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 8 mois dans le groupe MTD, et sans tenir compte du critère de la taille de rate normale, de 9 mois dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 6 mois dans le groupe MTD.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude CONTINUATION-PV.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020¹)

« 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). »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni les données de tolérance de la phase d'extension en ouvert à 60 mois, sans distinguer la période couverte par l'étude comparative PROUD-PV et cette 2^{ème} phase.

Les EI les plus fréquents (rapportés chez plus de 10% des patients) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b, étaient la thrombopénie, l'anémie, la leucopénie, l'élévation des enzymes hépatiques, l'arthralgie, la fatigue, les céphalées, les étourdissements, la splénomégalie, la fièvre et les douleurs dorsales. Dans le groupe contrôle (meilleur traitement disponible), les EI les plus fréquents étaient la thrombopénie, l'anémie, la leucopénie, la fatigue, les céphalées, les nausées, la diarrhée, la grippe et la rhinopharyngite.

Un patient (0,8 %) a rapporté une progression de la maladie (myélofibrose ou leucémie) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b versus 4 patients (3,1 %) dans le groupe contrôle. La fréquence des cancers était de 9,4 % versus 11,8 %, celle des événements thromboemboliques majeurs de 3,9 % versus 3,1 %.

Au total, 3 décès sont survenus dans le groupe ropeginterféron alfa-2b (glioblastome, pneumonie et sans précision) versus 5 dans le groupe contrôle (pneumonie (2), mort subite, leucémie aiguë, sepsis, insuffisance ventriculaire gauche, accident de la vie) ; aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement dans le groupe ropeginterféron alfa-2b, contre un dans le groupe contrôle (leucémie aiguë, déjà rapportée lors de la précédente évaluation).

Le résumé des risques du PGR a été mis à jour en 2022 (version 2.0, 24/11/2022) réduisant le nombre de risques comme suit :

Risques importants identifiés	– Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	– Microangiopathie thrombotique – Néoplasmes, bénins et malins – Troubles démyélinisants
Informations manquantes	– Aucune

Il est noté dans le RCP que le risque de dépression était un EI fréquent. Des effets sur le système nerveux central (dépression notamment) ont été observés chez des patients traités par ropeginterféron alfa-2b dans les études cliniques. De plus, d'autres effets sur le système nerveux central, notamment pensées suicidaires, tentative de suicide, agression, troubles bipolaires, manie ou état de confusion, ont été observés avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite portant sur les symptômes de troubles psychiatriques éventuels.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une étude PASS est en cours afin d'évaluer la tolérance du ropeginterféron alfa-2b en se focalisant notamment sur l'hématotoxicité et les événements cardiovasculaires durant la période de titration. Les résultats sont attendus pour Q4 2025.

→ Dans d'autres indications

Une étude non comparative est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du ropeginterféron alfa-2b chez les patients atteints d'une thrombocytémie essentielle nécessitant un traitement cytoréducteur, mais qui sont intolérants ou réfractaires et/ou inéligibles à ce dernier (étude ROP-ET).

4. Discussion

Pour rappel, l'étude PROUD-PV était une étude de non-infériorité comparant ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxyurée 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). La non-infériorité n'a pas été démontrée sur le critère de taux de réponse à 12 mois.

A l'appui de cette nouvelle demande, le laboratoire a fourni une mise à jour des résultats de la phase d'extension de l'étude PROUD-PV (CONTINUATION-PV) avec un recul de 72 mois. Au total, 171 patients ont été inclus dans cette étude dont 95/171 (56 %) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et 76/171 (44 %) dans le groupe meilleur traitement disponible (MTD).

A titre informatif, en date du 19/07/2021, la proportion de patients atteignant le co-critère de jugement principal (réponse hématologique complète ET taille de la rate normale) était de 37,2 % (32/86 patients) dans le groupe ropeginterféron alfa-2b et de 25,0 % (15/60 patients) dans le groupe MTD.

Cependant la portée de ces résultats (étude PROUD-PV et CONTINUATION-PV) est limitée par les points suivants, déjà soulevés lors de l'examen initial en 2020 :

- 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 ;

- 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. ;
- Aucune hypothèse statistique n'a été prédéfinie au plan d'analyse de l'étude CONTINUATION-PV ;
- Aucune analyse de qualité de vie n'était prévue dans ces deux études.

Il est à noter un usage bien établi d'un autre interféron alpha pégylé (peginterféron alfa-2a) depuis plus de 10 ans dans la polyglobulie de Vaquez.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) est un traitement de première intention, chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

Le risque de toxicité, notamment psychiatrique, impose une surveillance attentive.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b), mais la Commission prend en considération un usage médical bien établi depuis plusieurs années d'un autre interféron alpha pégylé (peginterféron alfa-2a) dans cette pathologie, avec une efficacité rapportée en termes de contrôle des paramètres hématologiques et probablement sur le risque thrombotique ; le positionnement de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) par rapport à PEGASYS (peginterféron alfa-2a) ne peut être précisé en l'absence de donnée comparative.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'état actuel des données fournies, BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités à JAKAVI (ruxolitinib) et VERCYTE (pipobroman). A noter que PEGASYS (peginterféron alfa-2a) est en cours d'évaluation par la Commission.

5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients adultes ayant une polyglobulie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse), au regard des alternatives disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence ;
- du besoin partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'usage bien établi d'un autre interféron alpha pégylé (peginterféron alfa-2a) dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez, depuis plusieurs années,
 - d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré 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 :

- **important uniquement chez l'adulte en monothérapie pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse),**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

- défavorable à l'inscription de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données non concluantes issues de l'étude PROUD-PV, et des limites méthodologiques de l'étude d'extension CONTINUATION-PV ne permettant pas d'évaluer l'apport de ce traitement dans cette pathologie,
- de l'absence de données robustes d'efficacité et de tolérance versus les autres alternatives,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance marqué notamment par des événements indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie), des symptômes pseudo-grippaux, des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, nausées), une asthénie,

mais prenant en compte l'usage médical bien établi du peginterféron alfa-2a, un autre interféron alpha pégylé dans le traitement de la polyglobulie de Vaquez,

la Commission considère que BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez, chez les patients adultes sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) correspond aux patients adultes ayant une maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique, intolérants ou en échec à l'hydroxyurée ou lorsque l'utilisation de l'hydroxyurée n'est pas appropriée (patients jeunes ou ayant un souhait de grossesse).

La PV a une prévalence estimée à 30/100 000⁶, soit rapportée à la population française (données INSEE au 1er janvier 2024 (54 112 379 adultes)) soit maximum 16 240 patients susceptibles d'être traités par un cytoréducteur.

Il est difficile de connaître plus précisément la proportion de patients qui nécessiteront un traitement cytoréducteur, et ceux pour lesquels un traitement par hydroxyurée n'est pas approprié.

Selon le référentiel de bonnes pratiques cliniques de l'INCa publié en juillet 2024¹⁷, le nombre de patients atteints de polyglobulie de Vaquez et traités par PEGASYS (peginterféron alfa-2a) était estimé à 1650 patients.

La population cible de BESREMI (ropeginterféron alfa-2b) dans la polyglobulie de Vaquez ne peut être évaluée avec précision mais elle peut être estimée à minimum 1650 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁷ InCA. Alternatives et priorisation des patients dans un contexte de rupture de stock de peginterféron alfa-2a. Référentiel de bonnes pratiques. 22/07/2024.