

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

25 novembre 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 16 septembre 2015  
a fait l'objet d'une audition le 25 novembre 2015*

**JAKAVI 5 mg, comprimé**

B/56 (CIP : 34009 273 258 1 6)

**JAKAVI 15 mg, comprimé**

B/56 (CIP : 34009 273 260 6 6)

**JAKAVI 20 mg, comprimé**

B/56 (CIP : 34009 273 262 9 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

DCI	Ruxolitinib
Code ATC (2015)	L01XE18 (inhibiteurs de protéine kinase)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« JAKAVI est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>ASMR</b>	<b>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.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>En seconde ligne de traitement, 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.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	11/03/2015 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres Antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE18 ruxolitinib

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription dans une nouvelle indication (traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez (polyglobulie de Vaquez ou *polycythemia vera* PV) qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée), de la spécialité JAKAVI (ruxolitinib), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases JAK1 et JAK2. Ces kinases sont impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et des cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif connu pour être associé à une dérégulation de la signalisation JAK1 et JAK2. On pense que la base de cette dérégulation inclut des taux élevés de cytokines circulantes qui activent la voie JAK/STAT, des mutations activatrices telles que JAK2 V617F (présente dans plus de 95% des maladies de Vaquez) et l'inactivation de mécanismes régulateurs négatifs. Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK/STAT en exprimant la protéine mutée JAK2V617F. Le ruxolitinib est le seul inhibiteur de la voie JAK/STAT à avoir l'AMM dans le traitement de la PV.

Pour rappel, la Commission a évalué une première fois la spécialité JAKAVI le 09/01/2013 dans une autre indication : « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (*polycythemia vera*) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle ». Dans cette indication, elle a considéré que le SMR de JAKAVI était important et qu'il apportait une ASMR modérée dans la prise en charge des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

### « Myélofibrose (MF)

Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (*polycythemia vera*) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.

### **Maladie de Vaquez (*polycythemia vera*, PV)**

**Jakavi est indiqué dans le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. »**

## 04 POSOLOGIE

---

### **Dans l'indication Maladie de Vaquez (*polycythemia vera*, PV)**

« La dose initiale recommandée de JAKAVI dans la maladie de Vaquez est de 10 mg deux fois par jour, administrés par voie orale.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

La dose initiale recommandée chez les patients atteints de PV présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), est de 5 mg deux fois par jour. Le patient doit être surveillé étroitement au regard de la tolérance et de l'efficacité pendant le traitement par JAKAVI.

La dose initiale recommandée chez les patients présentant une PV et atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse est une dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse, mais uniquement les jours d'hémodialyse. Ces recommandations posologiques sont basées sur des simulations et toute modification de dose chez l'IRT doit être suivie d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité chez chaque patient. Aucune donnée n'est disponible chez les patients sous dialyse péritonéale ou sous hémofiltration veino-veineuse continue.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée basée sur le taux de plaquettes doit être diminuée d'environ 50 %, à administrer deux fois par jour. Les doses ultérieures doivent être adaptées sur la base d'une surveillance étroite de la tolérance et de l'efficacité. Si une insuffisance hépatique est diagnostiquée pendant le traitement par Jakavi, le patient doit bénéficier d'une surveillance de l'hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, au moins toutes les 1 à 2 semaines au cours des 6 premières semaines de traitement par Jakavi, puis lorsque cela est cliniquement indiqué après stabilisation de la fonction hépatique et de l'hémogramme. La dose de Jakavi peut être adaptée afin de réduire le risque de cytopénie.

#### *Personnes âgées (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation posologique supplémentaire n'est recommandée chez les personnes âgées.»

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Vaquez ou polyglobulie essentielle (*polycythemia vera, PV*) est un syndrome myéloprolifératif dont le risque majeur à court terme est la thrombose et à long terme la transformation en leucémie aigue ou en myélofibrose. Elle survient principalement à l'âge de 60 ans. Sa découverte est souvent fortuite, elle peut se faire par un hémogramme au cours d'un bilan (caractérisé par une polyglobulie, très souvent associée à une polynucléose neutrophile, à une hyperplaquettose), par l'apparition d'une érythrose cutanéomuqueuse, par l'apparition de signes cliniques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, thrombose veineuse ou artérielle), ou encore par des signes cliniques liés au syndrome myéloprolifératif (splénomégalie généralement modérée, prurit à l'eau).

Le développement de la maladie de Vaquez est, entre autres, lié à une hyperactivité de la Janus Kinase (JAK), transductrice et activatrice de la voie JAK-STAT, conduisant à une hypersensibilité du précurseur hématopoïétique aux facteurs de croissance. Une mutation du gène JAK2 (JAK2V617F) est retrouvée chez plus de 95% des patients atteints de PV.

Les complications de la PV sont d'abord les thromboses liées à l'hyperviscosité, elle-même due à l'élévation de l'hématocrite, mais sont aussi favorisées par la polynucléose neutrophile et la thrombocytose.

Au terme de plusieurs années d'évolution, les deux complications mettant en jeu le pronostic vital sont :

- l'évolution vers un tableau de splénomégalie myéloïde (« myélofibrose secondaire »), avec réapparition d'une rate de grande taille qui peut devenir énorme, d'une myélémie et d'une moins bonne tolérance 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 aigue myéloïde, généralement fatale en quelques mois et qui peut faire suite à une splénomégalie myéloïde ou à une myélodysplasie, avec généralement des anomalies chromosomiques de mauvais pronostic. Sa fréquence serait de l'ordre de 5% à 10 ans selon les experts.

Le diagnostic, selon les recommandations de l'OMS<sup>1</sup>, s'appuie sur :

### Deux critères majeurs

- Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme (>18,5 g/dl chez l'homme et 16,5 g/dl chez la femme ou augmentation de l'hématocrite (Ht > 52 % chez l'homme ou 48 % chez la femme), ou augmentation du volume globulaire de plus de 25 % par rapport à la normale.
- Présence d'une mutation JAK2 (V617F ou autre mutation similaire)

### Trois critères mineurs

- Biopsie médullaire montrant une hypercellularité, au regard de l'âge du patient, concernant les trois lignées et une prolifération des érythrocytes, des granulocytes et des mégacaryocytes,
- Taux d'EPO sérique en dessous des valeurs normales,
- Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes endogènes in vitro.

Pour poser le diagnostic, il faut observer les 2 critères majeurs et au moins 1 critère mineur, ou le premier critère majeur et au moins 2 critères mineurs.

Les saignées associées à un traitement antiagrégant plaquettaire représentent 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 le volume sanguin et elles induisent une carence martiale qui doit être respectée et qui réduit ainsi l'érythropoïèse. Il ne s'agit pas d'un traitement de fond de la pathologie, elles favorisent l'hyperplaquettose et sont contre-indiquées si le nombre de plaquettes est supérieur à  $800 \times 10^9/l$ .

<sup>1</sup> 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.

Le traitement par chimiothérapie de première ligne de la PV est l'hydroxyurée (HYDREA). La dose initiale habituellement efficace est de 750 mg/j. 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 paliers 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 a 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.

Le pipobroman (VERCYTE), du à son potentiel leucémogène, est un traitement recommandé en seconde intention chez les patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Le besoin thérapeutique est partiellement couvert, mais il persiste un besoin pour des médicaments qui doivent être soumis à un double objectif :

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

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VERCYTE (pipobroman) <i>Laboratoire DELBERT</i>	non	Traitement de la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) chez les patients intolérants ou réfractaires à l'hydroxycarbamide	Renouvellement de l'inscription 03/12/2014	Important	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

L'hydroxyurée est indiquée en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, aucune étude comparative n'a eu lieu dans cette indication.

### 06.2 Autres technologies de santé

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

**Le VERCYTE est le seul comparateur cliniquement pertinent de JAKAVI en traitement de la polyglobulie de Vaquez chez les patients adultes intolérants ou réfractaires à l'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne	En cours d'évaluation	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni une étude de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé le ruxolitinib en monothérapie au meilleur traitement disponible (MTD) chez des patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV) : étude RESPONSE - B2301<sup>2</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude RESPONSE

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité du ruxolitinib seul par rapport au meilleur traitement disponible (MTD) et de comparer leur tolérance chez 222 patients ayant une PV et étant résistants ou intolérants au traitement par hydroxyurée.

#### Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon la résistance ou l'intolérance à l'hydroxyurée.

Les patients du groupe ruxolitinib ont été traités par ruxolitinib à la dose initiale de 10 mg 2x/jour. La dose pouvait ensuite être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérance avec une dose maximale de 25 mg 2x/jour et une dose minimale de 5 mg 1x/jour.

Les patients du groupe meilleur traitement disponible (MTD) ont été traités par monothérapie d'INF ou Peg-INF, de pipobroman, d'anagrélide ou d'un immunomodulateur (lénalidomide, thalidomide...) ou en une observation du patient sans traitement médicamenteux (saignées seules). L'hydroxyurée pouvait également être utilisée en monothérapie à condition qu'elle soit administrée à une dose tolérée et que l'investigateur estime qu'un bénéfice pouvait être attendu.

Les patients ont été traités jusqu'à la semaine 32. A partir de la semaine 32 un changement était possible : les patients du groupe MTD en échec pouvaient alors arrêter leur traitement et recevoir le ruxolitinib à la dose de 10 mg 2x/jour.

#### Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- une PV depuis au moins 24 semaines,
- splénomégalie (volume > 450 cm<sup>3</sup> défini par l'IRM)
- ayant bénéficié d'au moins 2 saignées au cours des 24 semaines précédant l'inclusion dont 1 au cours des 16 semaines précédant l'inclusion. La plus récente et la plus ancienne des saignées devaient être espacées d'au moins 4 semaines OU la plus récente des saignées devait avoir eu lieu dans les 16 semaines précédant l'inclusion avec HCT >45% à l'inclusion,
- avec neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  et plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/l$  à l'inclusion,
- absence de blastes dans le sang périphérique.

<sup>2</sup> Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372:426-35.

- résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Résistance à l'hydroxyurée :

Après 12 semaines de traitement par hydroxyurée à une dose  $\geq 2$  g/j ou à la dose maximale tolérée par le patient si  $< 2$  g/j, le patient montre les signes suivants :

- besoin d'une saignée pour maintenir l'hématocrite  $< 45\%$ , OU
- plaquettes  $> 400 \times 10^9/l$  ET leucocytes  $> 10 \times 10^9/l$ , OU
- échec de réduction de plus de 50% d'une splénomégalie dépassant de plus de 10 cm la bordure costale, mesuré par palpation,

Intolérance à l'hydroxyurée :

- neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/l$  OU plaquettes  $< 100 \times 10^9/l$  OU taux d'hémoglobine  $< 100$  g/l à la dose la plus faible d'hydroxyurée permettant d'obtenir une réponse définie par une HCT  $< 45\%$  sans saignée ET/OU par les 3 critères suivants : plaquettes  $\leq 400 \times 10^9/l$ , leucocytes  $\leq 10 \times 10^9/l$  et rate non palpable, OU
- présence d'ulcère de jambe ou d'autres événements indésirables non-hématologiques inacceptables liés à l'hydroxyurée (tels que manifestations muco-cutanées, symptômes gastro-intestinaux, pneumonies ou fièvre, quelle que soit la dose d'hydroxyurée) définis par un grade 3-OU, par un grade 2 avec une durée de plus d'une semaine OU, conduisant à un arrêt définitif du traitement par hydroxyurée OU, conduisant à un arrêt temporaire de l'hydroxyurée le temps que l'événement soit résolu OU, entraînant une hospitalisation.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- fonction hépatique ou rénale inadéquate,
- troubles de la fonction gastro-intestinale ou une maladie gastro-intestinale pouvant altérer l'absorption du ruxolitinib,
- antécédent de cancer actif au cours des 5 ans précédant l'inclusion, à l'exception des néoplasies cervicales intra-épithéliales, des carcinomes basocellulaires cutanées et des carcinomes à cellules squameuses cutanées, sans signe de rechute au cours des 3 ans précédant l'inclusion,
- antécédent de traitement par un inhibiteur JAK.

### **Critère principal de jugement**

Le critère principal de jugement était la proportion de patients répondeurs à 32 semaines. La réponse était définie par l'atteinte des 2 critères suivants :

- contrôle de l'hématocrite défini par l'absence d'éligibilité à une saignée entre les semaines 8 et 32 et éligibilité au maximum 1 fois entre l'instauration et la semaine 8, et
- réduction du volume splénique d'au moins 35% à la semaine 32 par rapport à l'instauration.

A titre informatif, l'éligibilité à une saignée était définie par un hématocrite confirmée  $> 45\%$  et au moins 3% plus élevée qu'à l'instauration ou par un hématocrite confirmée  $> 48\%$ .

### **Parmi les critères de jugements secondaires d'intérêt particulier :**

- Proportion de patients ayant maintenu la réponse définie dans le critère de jugement principal à 48 semaines.
- Proportion de patients obtenant une rémission hématologique complète à 32 semaines (définie par un contrôle de l'hématocrite, plaquettes  $\leq 400 \times 10^9/l$  et leucocytes  $\leq 10 \times 10^9/l$ ).

### **Analyse statistique**

Il était prévu de randomiser 200 patients selon un ratio 1:1 pour démontrer une différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal avec une puissance de 94%, un niveau de significativité de 5%, et en considérant les hypothèses suivantes :

- 30% de patients répondeurs dans le groupe ruxolitinib,
- 10% des patients répondeurs dans le groupe MTD,
- un ratio 2:1 de la résistance/intolérance à l'hydroxyurée, avec un taux de réponse 20% plus élevé chez les patients intolérants par rapport à ceux résistants.

## **Résultats :**

Au total, 222 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 soient 110 patients dans le groupe de traitement par ruxolitinib et 112 dans le groupe MTD.

L'âge moyen des patients était de 60,1 ans. L'IMC moyen des patients était de 25,9 kg/m<sup>2</sup>.

Le pourcentage de patients de sexe masculin était de 60% dans le groupe ruxolitinib et 71,4% dans le groupe MTD.

La majorité des patients inclus étaient en bon état général : 98,2% avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

Enfin, 87,4% des patients étaient de race blanche.

## **En termes d'histoire de la maladie à l'inclusion :**

Le pourcentage de patients intolérants à l'hydroxyurée était de 54,1% (120/222) et le pourcentage de patients résistants à l'hydroxyurée était de 45,9% (102/222).

La fréquence des saignées dans les 24 semaines ayant précédé la phase de sélection était de 1 pour 34 patients (15,3%), 2 pour 105 patients (47,3%) et 3 ou plus pour 81 patients (36,5%).

Le taux moyen d'hématocrite était de 43,74% avec 162 de patients (73%) ayant un taux compris entre 40 et 45 % et 53 (23,9%) ayant un taux >45%.

Le volume moyen de la rate était de 1 545 cm<sup>3</sup>.

Le pourcentage de patients ayant une mutation JAK2 était de 95% (JAK2V617 = 20%).

La durée moyenne entre le diagnostic initial de PV et l'inclusion était de 110 mois.

Dans le groupe MTD, les traitements reçus lors de l'étude ont été hydroxyurée (59,5%), IFN ou IFN pegylé (11,7%), anagrélide (7,2%), pipobroman (1,8%), immunomodulateurs (incluant lénalidomide et thalidomide ; 4,5%) et observation (saignées ; 15,3%).

## **Critère de jugement principal**

La proportion de patients ayant obtenu une réponse au traitement à la semaine 32 (atteinte des deux critères prédéfinis) a été supérieure dans le groupe ruxolitinib (25/110 patients, 22,7%, IC95%=[13,7 ; 29,7]) par rapport au groupe MTD (1/112, 0,9%, IC95%=[0,0 ; 4,9]), OR=32,67, IC95%=[5,04 ; 1 337] ; p<0,0001.

A titre informatif, la proportion de patients ayant obtenu une réponse au traitement par ruxolitinib versus MTD à la semaine 32, dans chaque sous-groupe de stratification, a été :

- Patients résistants à l'hydroxyurée : 23,5%(12/51) versus 2,0% (1/51).
- Patients intolérants à l'hydroxyurée : 22,0% (13/59) versus 0,0% (0/61).

## **Critères de jugement secondaires**

- La proportion de patients répondeurs selon le critère de jugement principal à 48 semaines a été de 20,0% (n=22/110, IC95%=[13,0 ; 28,7]) soit 91% des patients répondeurs à 32 semaines.

- La proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète à 32 semaines (définie par un contrôle de l'hématocrite, plaquettes  $\leq 400 \times 10^9/l$  et leucocytes  $\leq 10 \times 10^9/l$ ) a été supérieure dans le groupe ruxolitinib (n=26/110, 23,6%, IC95%=[16,1 ; 32,7]) par rapport au groupe MTD (n=10/112, 8,9%, IC95%=[4,4 ; 15,8]).

## **A titre informatif :**

- la proportion de patients chez qui une rémission hématologique complète à 48 semaines a été maintenue était de 20,9% (n=23/110, IC95%=[12,7 ; 29,7]). Pour rappel, à partir de la semaine 32, les patients initialement randomisés dans le groupe MTD et étant en échec de traitement pouvaient alors arrêter leur traitement et recevoir le ruxolitinib à la dose de 10 mg 2 fois par jour. L'échec de traitement était défini par :

- la non-atteinte du critère principal composite à la semaine 32, OU
- la présence d'un des critères suivants après la semaine 32 chez les patients ayant atteint le critère principal composite :
  - non contrôle de l'HCT, OU
  - volume de la splénomégalie réduit de moins de 35% par rapport à l'instauration ET augmenté de 25% ou plus par rapport à la meilleure réponse documentée.

Ainsi, à partir de la semaine 32 : 96/112 (85,7%) patients du groupe MTD étaient passés à un traitement par le ruxolitinib et 84/96 (87,5%) ont poursuivi le traitement jusqu'à la dernière visite à 48 semaines.

- le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse intermédiaire à la semaine 80 et prévue pour juin 2015. La proportion de patients répondeurs selon le critère de jugement principal à 80 semaines a été de 18,2% (n=20/110, IC95%=[11,5 ; 26,7]) soit 80% des patients répondeurs à 32 semaines.

Les résultats sur les deux composants du critère principal montrent que le ruxolitinib a permis un contrôle de l'hématocrite chez 60,0% (66/110) des patients IC95%=[50,2 ; 69,2], versus 19,6% (22/112) des patients IC95%=[12,7 ; 28,2] pour le MTD, et également une réduction  $\geq$  35% de la splénomégalie chez 40,0% (44/110) des patients IC95%=[30,8 ; 49,8] versus 0,9% (1/112) des patients IC95%=[0,0 ; 4,9] pour le MTD.

- Enfin, la proportion de patients ayant atteint une réduction d'au moins 50% du score MPN-SAF<sup>3</sup> (dont l'objectif est d'évaluer l'une amélioration de l'intensité des symptômes) était plus élevée dans le groupe ruxolitinib (48,6%) que dans le groupe MTD (4,9%).

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Etude RESPONSE

Les données de tolérance ont été analysées dans la population en ITT modifiée (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement), dont les effectifs ont été les suivants :

- groupe ruxolitinib : n = 110/221

- groupe MTD : n = 111/221 puis 96/111 dans le groupe ruxolitinib après changement.

Au dernier patient (visite à 48 semaines le 15/01/2014), la durée médiane d'exposition des patients au traitement (hors changement) a été de 81 semaines dans le groupe ruxolitinib et de 34 semaines dans le groupe MTD. La dose moyenne de ruxolitinib a été de 25,7 mg/jour dans le groupe initial ruxolitinib (n=110), et 22,9 mg dans le groupe ruxolitinib après changement (n=96).

**Tableau 1 : Tolérance à la semaine 32**

	Ruxolitinib n=110 n (%)		MTD n=111 n (%)	
	EI >10%	EI de grade 3-4	EI >10%	EI de grade 3-4
Total	105 (95,5)	36 (32,7)	104 (93,7)	32 (28,8)
Anémie	20 (18,2)	1 (0,9)	3 (2,7)	-
Céphalée	18 (16,4)	1 (0,9)	21 (18,9)	1 (0,9)
Diarrhée	16 (14,5)	-	8 (7,2)	1 (0,9)
Fatigue	16 (14,5)	-	17 (15,3)	3 (2,7)
Prurit	15 (13,6)	1 (0,9)	25 (22,5)	4 (3,6)
Vertiges	13 (11,8)	-	11 (9,9)	-
Spasme musculaire	13 (11,8)	1 (0,9)	5 (4,5)	-
Dyspnée	11 (10,0)	3 (2,7)	2 (1,8)	-
Douleur abdominale	10 (9,1)	1 (0,9)	13 (11,7)	-
Thrombocytopenie	9 (8,2)	4 (3,6)	12 (10,8)	2 (1,8)
Asthénie	8 (7,3)	2 (1,8)	12 (10,8)	-

<sup>3</sup> Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) : score spécifique aux syndromes myéloprolifératifs dont l'objectif est d'évaluer la réponse thérapeutique sur les symptômes liés à la maladie (céphalées, acouphènes, splénomégalie, érythrose, prurit, etc...). Les patients évaluent chaque symptôme composant le score en attribuant un nombre de points allant de 0 (symptôme absent) à 10 (intensité maximale), le score total varie entre 0 et 100.

**Tableau 2 : Tolérance en date du 15/01/2014 (suivi médian 81 semaines)**

	Ruxolitinib n=110 n (%)		MTD n=111 n (%)		Patients traités par ruxolitinib après changement n=96 n (%)	
	EI >10%	EI de grade 3-4	EI >10%	EI de grade 3-4	EI >10%	EI de grade 3-4
Total	110 (100)	49 (44,5)	106 (95,5)	32 (28,8)	86 (89,6)	27 (28,1)
Anémie	27 (24,5)	2 (1,8)	4 (3,6)	-	20 (20,8)	2 (2,1)
Céphalées	23 (20,9)	2 (1,8)	21 (18,9)	1 (0,9)	13 (13,5)	-
Diarrhée	21 (19,1)	-	9 (8,1)	1 (0,9)	7 (7,3)	-
Fatigue	19 (17,3)	-	17 (15,3)	3 (2,7)	7 (7,3)	-
Prurit	19 (17,3)	1 (0,9)	25 (22,5)	4 (3,6)	12 (12,5)	-
Vertiges	15 (13,6)	-	11 (9,9)	-	7 (7,3)	-
Dyspnée	15 (13,6)	3 (2,7)	2 (1,8)	-	3 (3,1)	-
Spasme musculaire	15 (13,6)	1 (0,9)	5 (4,5)	--	4 (4,2)	-
Arthralgies	13 (11,8)	-	8 (7,2)	1 (0,9)	5 (5,2)	-
Toux	13 (11,8)	-	6 (5,4)	-	6 (6,3)	-
Rhinopharyngite	13 (11,8)	-	9 (8,1)	-	6 (6,3)	-
Thrombocytopénie	13 (11,8)	4 (3,6)	12 (10,8)	2 (1,8)	3 (3,1)	-
Prise de poids	13 (11,8)	-	1 (0,9)	-	6 (6,3)	-
Douleurs abdominales	12 (10,9)	2 (1,8)	13 (11,7)	-	6 (6,3)	-
Constipation	12 (10,9)	1 (0,9)	3 (2,7)	-	10 (10,4)	-
Zona	12 (10,9)	2 (1,8)	-	-	7 (7,3)	1 (1,0)
Hypertension artérielle	12 (10,9)	2 (1,8)	3 (2,7)	1 (0,9)	7 (7,3)	2 (2,1)
Asthénie	10 (9,1)	2 (1,8)	12 (10,8)	-	7 (7,3)	-

En date du 15/01/2014, le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été faible, il a été de 8,2% (9/110) dans le groupe ruxolitinib et de 1,8% (2/111) dans le groupe MTD (1,8%, 2/111). Les principaux événements indésirables responsables ont été : splénomégalie (2,7% versus 1,8%) et myélofibrose (1,8% versus 0,9%).

Ce pourcentage a été de 9,4% (9/96) dans le groupe ayant changé du placebo pour ruxolitinib.

Le pourcentage de patients ayant eu une réduction ou une interruption de dose suite à la survenue d'un événement indésirable a été de 46,4% dans le groupe ruxolitinib et de 15,3% dans le groupe MTD. Les principaux événements indésirables responsables ont été : anémie (16,4% versus 0,9%) et thrombocytopénie (9,1% versus 3,6%).

Ce pourcentage a été de 41,7% dans le groupe changement.

Des effets indésirables ayant entraîné le décès dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement ont été rapportés chez 2 patients ayant changé. Ces décès n'ont pas été imputés au traitement.

Enfin en termes de cancer secondaire :

- dans le groupe ruxolitinib, 3 carcinomes basocellulaires, 1 LAM, 1 cancer du sein, 1 carcinome cutané in situ, 1 myélofibrose, 1 cancer colorectal, et 1 cancer bronchique non à petites cellules a été observés,
- dans le groupe MTD, 1 mélanome malin a été observé,
- dans le groupe changement, 2 myélofibroses, 2 cancers de la prostate, 1 LAM, 1 LMC, 1 carcinome basocellulaire et 1 cancer bronchique non à petites cellules ont été observés.

Le lien entre le développement de ces cancers et les traitements utilisés n'a pas été formellement établi dans cette étude.

## 8.2.2 Rapports PSUR

Le laboratoire a fourni les quatre rapports actualisés de pharmacovigilance couvrant la période du 16/11/2011 au 22/08/2014.

Suite à l'analyse de ces PSUR, l'ajout dans le RCP des précautions d'emploi suivantes ont eu lieu :

- « Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée lors du traitement de la MF par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer (ex. les symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés quant à l'apparition ou l'aggravation de l'un de ces symptômes ou signes, et si de tels symptômes/signes surviennent, l'orientation vers un neurologue et des moyens diagnostiques appropriés pour la LEMP doivent être envisagés. Si une LEMP est suspectée, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit écartée. »

- « Des cancers cutanés non-mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib. La plupart de ces patients avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées pré-malignes ou des CCNM. Un lien de causalité avec ruxolitinib n'a pas été établi. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané. »

## 8.2.3 Plan de gestion des risques

Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (dernière version : 27/01/2015)

Les risques importants identifiés sont :

- Myélosuppression
- Infections (incluant infections urinaires, zona et excluant la tuberculose)
- Tuberculose
- Utilisation chez les patients avec des troubles hépatiques
- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse
- Augmentation des transaminases
- Hémorragie
- Surexposition chez les patients traités par un inhibiteur CYP3A4 puissant ou le fluconazole
- Utilisation avec un inducteur du CYP3A4 tel que la rifampicine

Les risques importants potentiels sont :

- Réactivation d'une hépatite B
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Survenue des EI après arrêt du ruxolitinib (avec réapparition des symptômes de la myélofibrose)
- Augmentation de la pression artérielle systolique
- Toxicité reproductive/développementale
- Tumeur cutanée hors mélanome
- Interactions pharmacodynamiques avec les facteurs de croissance hématopoïétique et association aux thérapies cytoréductrices

Les informations manquantes sont :

- Tolérance chez les patients avec un nombre de plaquettes <100 000/mm<sup>3</sup>
- Tolérance chez les patients avec un nombre de neutrophiles <500/μl
- Tolérance chez le patient pédiatrique
- Risque d'utilisation hors AMM
- Tolérance long terme, incluant cancers secondaires
- Tolérance chez les patients présentant une sévérité de maladie différente des patients inclus dans les essais cliniques (dans la myélofibrose)

- Tolérance chez le patient âgé >75 ans
- Tolérance chez les sous-populations présentant des polymorphismes génétiques (dans la myélofibrose)
- Effets sur la fibrose de la moelle osseuse (dans la myélofibrose).

## 08.3 Programme d'études

Il est prévu une phase d'extension (B2301) de l'étude RESPONSE dans le cadre des mesures post-AMM demandées par l'EMA, l'objectif de cette étude est de fournir des données sur l'efficacité et la tolérance à long terme du ruxolitinib, incluant l'atteinte (tardive) de la réponse, la durée des réponses (diverses) ainsi que l'incidence des événements indésirables dont la transformation hématologique et les tumeurs secondaires. Une analyse intermédiaire à la semaine 80 était prévue pour juin 2015. Le rapport d'étude final est attendu pour décembre 2019.

- Etude INCB 18424-357 (RELIEF) : étude de phase III randomisée en double aveugle, double placebo, versus hydroxyurée dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements chez des patients atteints de PV, ayant un hémocrite contrôlé par une dose stable d'hydroxyurée et chez qui persistent des symptômes liés à la maladie. Elle a évalué l'efficacité d'un switch vers le ruxolitinib par rapport au maintien du traitement par hydroxyurée sur des critères de symptomatologie de la PV. Le ruxolitinib était donc administré après une première ligne d'hydroxyurée. Cette étude est terminée, le critère principal n'a pas été atteint.

## 08.4 Résumé & discussion

Dans une étude de phase III randomisée, ouverte (étude RESPONSE) réalisée chez 222 patients adultes ayant une PV et étant résistants ou intolérants au traitement par hydroxyurée, la proportion de patients ayant obtenu une réponse au traitement<sup>4</sup> à la semaine 32 (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe ruxolitinib (23/110 patients, 20,9%) par rapport au groupe meilleur traitement disponible (1/112, 0,9%), OR=28,64, IC95%=[4,50 ; 1 206] ; p<0,0001.

En termes de critères de jugement secondaires :

- La proportion de patients ayant maintenu la réponse définie dans le critère de jugement principal à 48 semaines a été de 19,1% (n=21/110, IC95%=[12,2 ; 27,7]).
- La proportion de patients ayant obtenu une rémission hématologique complète à 32 semaines (définie par un contrôle de l'hémocrite, plaquettes  $\leq 400 \times 10^9/l$  et leucocytes  $\leq 10 \times 10^9/l$ ) a été de 23,6% dans le groupe ruxolitinib (n=26/110) versus 8,9% dans le groupe MTD (n=10/112)

Cet essai pose certaines interrogations cliniques :

- Les critères d'inclusion comportent l'exigence de la présence d'une franche splénomégalie (> 450 cm<sup>3</sup> en IRM). Dans cet essai, la taille médiane de la rate des patients inclus est de 7,99 cm sous le rebord costal, ce qui est considérable pour une maladie de Vaquez même au diagnostic et doit faire rechercher le passage à la splénomégalie myéloïde. Dans cette étude, une NFS était réalisée lors de l'inclusion, cependant la biopsie médullaire n'était pas prévue dans le bilan initial, celle-ci était réalisée ensuite uniquement selon l'évolution de la NFS (présence d'anémie, d'une myélémie...) et l'examen du frottis sanguin ne devait préciser que le pourcentage de blastes (pour écarter une leucémie aigüe débutante). Par ailleurs, la problématique de savoir si la « résistance » ou l'« intolérance hématologique » ne résultent pas d'une évolution vers la myélofibrose (indication pour laquelle JAKAVI a déjà une AMM) se pose car en cas de splénomégalie myéloïde, ni l'hydroxyurée ni le pipobroman ne vont être efficaces sur l'évolution de la taille de la rate, qui va généralement augmenter de volume progressivement alors que les signes d'insuffisance

<sup>4</sup> La réponse au traitement était définie par l'atteinte des 2 critères suivants :

- le contrôle de l'hémocrite défini par l'absence d'éligibilité à une saignée entre les semaines 8 et 32 et éligibilité au maximum 1 fois entre l'instauration et la semaine 8, et
- la réduction du volume splénique d'au moins 35% à la semaine 32 par rapport à l'instauration.

médullaire s'aggravent en parallèle. La majorité des patients du groupe contrôle ont été traités par l'hydroxyurée, ce qui rendait la probabilité d'efficacité, telle que définie par le critère de jugement principal de l'étude, faible chez des patients sélectionnés pour leur résistance ou leur intolérance à ce médicament.

Dans le cadre des mesures post-AMM demandées par l'EMA, une phase d'extension de l'étude RESPONSE aura lieu : l'objectif de cette étude (B2301) est de fournir des données sur l'efficacité et la tolérance à long terme du ruxolitinib, incluant l'atteinte (tardive) de la réponse, la durée des réponses (diverses) ainsi que l'incidence des événements indésirables dont la transformation hématologique et les tumeurs secondaires. Une analyse intermédiaire à la semaine 80 était prévue pour juin 2015. Le rapport d'étude final est attendu pour décembre 2019.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables de JAKAVI observés dans l'étude RESPONSE ont été : anémie (24,5%), céphalées (20,9%), diarrhée (19,1%), fatigue (17,3%), prurit (17,3%), vertiges (13,6%), thrombocytopenie (11,8%). Les données de tolérance fournies dans cette nouvelle indication sont comparables au profil de tolérance connu jusqu'à présent pour cette spécialité.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement par chimiothérapie de première ligne de la polyglobulie de Vaquez est l'hydroxyurée (HYDREA).

En seconde 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 présentant une splénomégalie d'au moins 450 cm<sup>3</sup>.

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.

En l'absence de véritable comparaison par rapport au VERCYTE, la Commission ne peut hiérarchiser ces produits l'un par rapport à l'autre.

Le ruxolitinib, en ayant démontré son efficacité sur la correction de l'excès d'hématocrite et de plaquettes dans un objectif de réduction du risque thrombo-embolique répond partiellement au besoin thérapeutique. Néanmoins, un manque de recul sur son utilisation au long cours ne permet pas de déterminer sa capacité à favoriser ou non la transformation leucémique.

La phase d'extension (B2301) de l'étude RESPONSE demandée par l'EMA dans le cadre des mesures post-AMM permettra de répondre à cette question, le rapport d'étude final est attendu pour décembre 2019.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

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

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative thérapeutique, en traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, représentée par le pipobroman (VERCYTE).

► Il s'agit d'un traitement de seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

► Intérêt de santé publique :

La maladie de Vaquez est une néoplasie proliférative rare ; Son incidence annuelle estimée est d'environ 1/36.000 à 1/100.000 et sa prévalence de 1/3.300 (source Orphanet). C'est une maladie grave, invalidante, d'évolution chronique se compliquant notamment d'événements thrombo-emboliques et étant susceptible d'évoluer en myélofibrose ou en leucémie aigüe. Cependant, du fait de sa rareté, son poids sur la santé publique est faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan National Maladies Rares 2011 - 2014).

Au vu des résultats présentés (étude de supériorité par rapport au traitement habituel), il est attendu un impact modéré du ruxolitinib sur la morbidité des patients traités, en termes de taux d'hématocrite, de réduction du volume splénique et sur la diminution de la fréquence du prurit. Du fait d'un nombre restreint d'événements thrombo-emboliques observés durant l'essai, il n'a pas été démontré d'impact du ruxolitinib sur le risque thrombotique. En l'absence de données, l'impact sur la mortalité ne peut être quantifié. L'impact du ruxolitinib sur la qualité de vie, mesuré sur l'EORTC QLQ-C30, peut être qualifié de modéré. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée en raison :

- des critères d'inclusion comportant l'exigence de la présence d'une franche splénomégalie (> 450 cm<sup>3</sup> en IRM), sans élimination clinico-biologique d'une potentielle évolution de la maladie du patient en splénomégalie myéloïde ;
- de l'absence de véritable comparaison par rapport au VERCYTE unique médicament ayant une AMM en deuxième ligne de traitement.

JAKAVI est susceptible d'apporter une réponse partielle supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, compte tenu notamment de la rareté de cette pathologie, il n'est pas attendu d'impact de JAKAVI sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par JAKAVI 5 mg – 15 mg et 20 mg est **important** dans l'extension d'indication : « traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. ».

La Commission donne un avis favorable 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'extension d'indication « traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

## 010.3 Population cible

Au 1<sup>er</sup> janvier 2015, la population française était de 66 317 994 personnes<sup>5</sup>. La prévalence de la maladie de Vaquez est estimée à 1/3 300<sup>6</sup> soit une population cible maximale de 20 000 patients qui seraient susceptibles d'être traités par hydroxyurée en première ligne. On ne connaît pas la proportion exacte de patients intolérants ou en échec à l'hydroxyurée, et n'évoluant pas vers une splénomégalie myéloïde (myélofibrose secondaire), ou une leucémie aigüe myéloïde.

Selon les experts environ 1 200 patients pourraient être traités en France dans cette indication (deuxième ligne de traitement).

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

La posologie initiale de JAKAVI étant de deux prises par jour quelle que soit l'indication thérapeutique, des boîtes de 60 comprimés seraient adaptées à ces recommandations.

Par conséquent, les boîtes de 56 comprimés présentées dans ce dossier, ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations.

<sup>5</sup> INSEE. Disponible en ligne : [URL] : [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age2b.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm)

<sup>6</sup> Orphanet. Disponible en ligne : [URL] : [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=8747&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=polyglobulie-vaquez&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie-de-Vaquez&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=polyglobulie-vaquez&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Polyglobulie-de-Vaquez&title=Polyglobulie-de-Vaquez&search=Disease_Search_Simple)