



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 juillet 2016

melphalan

ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 360 759 9 3)

Laboratoire H.A.C.PHARMA

Code ATC	L01AA03 (agents alkylants, moutardes a l'azote)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Myélome multiple- Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés- Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	04/08/1998 (nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 L L01 L01A L01AA L01AA03	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Agents alkylants Analogues des moutardes à l'azote melphalan

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité ALKERAN 2 mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 03/11/09.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR d'ALKERAN était :

- Important dans les indications "myélome multiple et adénocarcinome ovarien dans les stades avancés"
- Insuffisant dans l'indication "cancer du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical"

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Myélome multiple
- Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés
- Cancer du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical »

03.2 Posologie/autres parties du RCP si besoin

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 26/09/11 au 25/09/12).

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Myélome multiple et Carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical

Les données acquises de la science sur le myélome multiple^{1, 2} et le carcinome du sein^{3, 4} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/11, la place d'ALKERAN 2 mg dans la stratégie thérapeutique de ces deux indications n'a pas été modifiée.

Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés est une combinaison de platine et de taxane (habituellement le carboplatine et le paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en première ligne.

Le choix du traitement de seconde ligne est défini en fonction : du délai de rechute après un traitement par sels de platine, des agents utilisés antérieurement, des toxicités observées lors de la première ligne, de l'état général de la patiente, et de la préférence de la patiente et du médecin. Le délai de rechute, défini par la période entre la fin du premier traitement et la progression de la maladie, permet de classer les patientes selon leur probabilité de réponse à une ligne de chimiothérapie de seconde ligne. Selon les recommandations du NCCN⁵ et de l'ESMO⁶, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois :

- En cas de rechute survenant plus de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est défini comme sensible aux sels de platine ;

¹ Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24:vi466-vi137.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016.

³ Cardoso F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of Oncology 2014;00:1-18.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2016.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Epithelial Ovarian Cancer. Version 2.2015.

⁶ Ledermann JA et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24:vi24-vi32.

- En cas de rechute survenant moins de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est considéré comme résistant aux sels de platine.

Selon les recommandations américaines du NCCN de 2015, le traitement de la rechute se résume en deux points :

- en cas de sensibilité aux sels de platine :
Carboplatine + paclitaxel ou carboplatine + doxorubicine liposomale en catégorie 1.
L'association carboplatine + gemcitabine et bevacizumab en grade 2B.
- en cas de résistance aux sels de platine :
Le bevacizumab associé au paclitaxel ou à la doxorubicine liposomal comme une option parmi d'autres sans spécifier de grade.

A noter que récemment l'olaparib a eu une AMM en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant, ayant une mutation BRCA, en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Aucune donnée n'est disponible aujourd'hui sur l'effet du bevacizumab chez les patientes en rechute après une ligne de traitement à base d'olaparib.

Place du melphalan (ALKERAN)

Selon les dernières recommandations du NCCN, le melphalan est cité comme une option en traitement de recours, en monothérapie. Ce positionnement est fondé sur deux études anciennes datant de 1996. Ce traitement n'est pas cité dans les recommandations de l'ESMO pour cette indication.

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique, le melphalan n'a plus de place dans la prise en charge du cancer de l'ovaire.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/09/11 ont été modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Myélome multiple

Le myélome multiple est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il s'agit d'un médicament de première intention dans le traitement du myélome multiple chez les patients symptomatiques de plus de 65 ans.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité reste **important** dans cette indication.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire à un stade avancé est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Au regard des recommandations actuelles de prise en charge du cancer de l'ovaire dans les stades avancés, ALKERAN n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique

Le service médical rendu par cette spécialité est désormais **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

Cancer du sein

Le cancer du sein à un stade avancé est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Au regard des recommandations actuelles de prise en charge du cancer du sein métastatique, ALKERAN n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.
Le service médical rendu par cette spécialité reste **insuffisant** dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALKERAN :

- Reste important dans le myélome multiple
- Est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés et
- Reste insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le myélome multiple.

► **Taux de remboursement proposé dans cette indication : 100 %**

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités sur laquelle est inscrit ALKERAN 2 mg.
- par ailleurs, à ALKERAN 50 mg/10 ml (CIP : 34009 559 526 8 8), lyophilisat et solution pour usage parentéral IV agréé aux seules collectivités.