



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 Septembre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2005 (JO du 13/06/2007).

ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé
1 flacon de 50 comprimés (CIP : 3607599)

Laboratoire GENOPHARM.

Melphalan
Liste I

Code ATC : L01AA03 (agents alkylants, moutardes a l'azote)

Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 04/08/1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

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

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont nous disposons.

Analyse des nouvelles données :

Le laboratoire a fourni des nouvelles études d'efficacité^{1,2} dans le traitement du myélome multiple. Elles confirment l'efficacité du melphalan associé à un corticoïde seul ou à un corticoïde plus thalidomide.

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période de septembre 2004 à septembre 2009. En décembre 2006, il a été ajouté aux effets

¹ Facon T et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. Blood 2006; 107(4) : 1292-1298

² Hulin C et Facon T et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3664-70. Epub 2009 May 18

indésirables le risque d'anémie hémolytique. Par ailleurs, des cas de fibrillation auriculaire ont été notés dans un abstract par Warren en 2004. L'analyse des PSUR n'a pas entraîné de modification du RCP.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Myélome multiple

Le melphalan associé à la prednisone reste la chimiothérapie de première ligne chez le patient de plus de 65 ans atteint de myélome multiple. Il convient à présent de leur associer le thalidomide ou le bortezomib^{3,4,5}. Chez le patient de moins de 65 ans, il est recommandé une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches. Cette chimiothérapie comprend une induction par bortezomib et corticoïdes et une intensification au melphalan avant autogreffe de cellules souches.

Cancer du sein

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (notamment un intervalle au-delà de 1 an),
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1ère ligne est l'hormonothérapie.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1ère ligne est la chimiothérapie.

Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de 1ère ligne recommandé est le trastuzumab (anticorps monoclonal), en association au plactaxel ou au docétaxel et ceci indépendamment du statut hormonal^{6, 7}. L'association du trastuzumab à une chimiothérapie par taxane présente un avantage en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule. Il n'existe pas de recommandations actuelles sur la prise en charge des patientes ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie par anthracycline et taxane pour un cancer du sein au stade avancé. Toutefois, la capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer du sein surexprimant ou non le récepteur HER2 en deuxième ligne métastatique. En cas de surexpression des récepteurs HER2 chez des patientes prétraitées par trastuzumab, la capécitabine est associée au lapatinib ; cette association ayant démontré un avantage en termes de survie sans progression sur la monothérapie par capécitabine.

Compte de l'évolution de la stratégie thérapeutique, le melphalan n'a plus de place dans la prise en charge du cancer du sein^{8,9}.

Cancer de l'ovaire

Le premier traitement des formes avancées du cancer de l'ovaire reste sur la chirurgie. La chimiothérapie associée comporte en première intention l'association carboplatine/plactaxel^{10,11,12}. En seconde intention, les anthracyclines peuvent être utilisées

³ Référentiel de la Société Française d'Hématologie. Myélome multiple. Hématologie vol 16 suppl 4, septembre 2010

⁴ Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.

⁵ HAS/Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa/Département des recommandations_Guide ALD 30 – Myélome multiple 2010

⁶ Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

⁷ National Cancer Institut Recommendations. Breast Cancer (WWW.cancer.gov/), date de mise à jour : 01/05/2011)

⁸ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast cancer - 2010

⁹ HAS/Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa/Département des recommandations_Guide ALD 30 – Cancer du sein_janvier 2010

¹⁰ NICE. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Full Guideline. April 2011

ainsi que les taxanes et les alkylants. Ces derniers sont très rarement utilisés du fait de leurs propriétés leucémogènes. La chimiothérapie peut être administrée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. L'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur portant des récepteurs hormonaux.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Myélome multiple et cancer de l'ovaire

Le myélome multiple et le cancer de l'ovaire à un stade avancé sont des pathologies graves 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 et de deuxième intention dans le cancer de l'ovaire.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité reste **important** dans les indications ci-dessus de l'AMM.

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 **est désormais insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

Recommandations de la Commission de la transparence

Myélome multiple et cancer de l'ovaire

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement du myélome multiple et du cancer de l'ovaire à un stade avancé et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %

Cancer du sein

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication cancer du sein métastatique.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹¹ Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, Sessa C, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v23-30.

¹² HAS/Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades -INCa/Département des recommandations_Guide ALD 30 – Cancer de l'ovaire_janvier 2010