



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - PHELINUN 50 mg et 200 mg (melphalan (chlorhydrate de) (CT-21138)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à PHELINUN avec Madame Bruno qu'on va faire rentrer comme experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Madame Bénédicte Bruno en situation de conflit d'intérêts.

(Bénédicte Bruno rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Bruno. Merci de nous rejoindre pour l'étude du dossier PHELINUN qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite, on passera la parole à Etienne Lengline comme expert interne.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités PHELINUN, le melphalan, avec un conditionnement de 50 milligrammes par 10 millilitres et 200 milligrammes par 40 millilitres de poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion.

PHELINUN a obtenu en date du 16 novembre 2020 une AMM centralisée avec un statut d'hybride. Le statut d'hybride est lié à son indication qui est différente avec l'indication de son médicament de référence qui est ALKERAN. En effet, PHELINUN a obtenu une AMM dans une indication supplémentaire par rapport à l'indication du médicament de référence qui est ALKERAN. L'indication commune entre PHELINUN et ALKERAN est la suivante : une dose élevée de PHELINUN utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques et/ou une irradiation corporelle totale est indiquée dans le traitement des affections suivantes : myélome multiple, lymphome malin, leucémie aiguë lymphoblastique et myéloblastique, neuroblastome infantile, cancer de l'ovaire et du sein.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans cette indication commune, à savoir que ALKERAN a obtenu un SMR insuffisant dans le cancer du sein et de l'ovaire.

En plus de ces indications, PHELINUN a obtenu une AMM dans le traitement de conditionnement des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant et l'adulte, à savoir dans l'indication suivante : PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes atteints d'hémopathies malignes. PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies au sein de la population pédiatrique, à savoir : traitement de conditionnement myéloablatif en cas d'hémopathies malignes et traitement de conditionnement à intensité réduite en cas d'hémopathies non malignes. Dans cette nouvelle indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres conditionnements disponibles. Le laboratoire ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Concernant la stratégie thérapeutique, il n'y a aucun consensus bien établi sur le choix du protocole de conditionnement des cellules hématopoïétiques. Celui-ci dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge, les comorbidités, la pathologie à l'origine de la greffe, le type de donneurs et la compatibilité HLA. Je laisserai nos experts revenir sur ces points plus en détail.

Le dossier repose essentiellement sur six études, qui sont toutes des études observationnelles, trois chez l'adulte et trois chez l'enfant. Sur les trois études chez l'adulte, nous n'avons pas retenu l'étude de Eom qui a été effectuée chez des patients très hétérogènes en termes de comorbidité et d'âge, rendant toutes comparaisons très difficiles. Sur les deux autres études, toutes les deux ont comparé la fludarabine plus melphalan à la fludarabine plus busulfan. Nous avons identifié deux autres études qui ont comparé ces mêmes protocoles de conditionnement.

Ces quatre études sont des études observationnelles, rétrospectives et comparatives. Leurs résultats sont purement descriptifs. En effet, aucun test statistique avec des hypothèses pré-spécifiées afin de comparer les deux groupes de traitement n'a été effectué et aucun contrôle du risque alpha au vu de la multiplicité des analyses univariées, multivariées et des analyses en sous-groupe avec multiplicité des critères de jugement.

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de ces études. Néanmoins, nous vous présentons ces résultats qui sont toujours descriptifs. Nous observons une concordance des résultats de ces études sur les critères survie globale, mortalité sans rechute, incidence des rechutes et la survie sans rechute de la leucémie. Ces résultats suggèrent que le risque de rechute est plus faible chez les patients traités par melphalan et la mortalité sans rechute est plus élevée chez ces patients, en raison notamment de la maladie du greffon contre l'hôte. Ces résultats restent descriptifs.

Chez l'enfant, le laboratoire a soumis trois études. Parmi ces études, une a été conduite chez des patients atteints d'hémopathie non maligne. Nous ne l'avons pas retenue en raison de son objectif qui n'était pas d'évaluer le protocole de conditionnement incluant le melphalan.

Les deux autres études étaient menées chez des patients atteints d'hémopathie maligne. Il s'agit d'études rétrospectives et observationnelles ayant comparé plusieurs protocoles de conditionnement, dont le melphalan plus busulfan plus cyclophosphamide pour l'étude de Lucchini et le melphalan plus ICT dans l'étude de Kato. Ici aussi, les résultats sont clairement descriptifs, néanmoins, ils suggèrent que l'incidence des rechutes est plus faible chez les patients traités par melphalan.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à deux experts, Docteur Bruno en qualité d'experte externe pour l'indication en pédiatrie et Docteur Lengline en qualité de référent interne pour l'indication chez l'adulte. Nous les remercions d'avoir accepté d'expertiser ces dossiers. Pour ce dossier, il n'y a pas de contribution d'associations de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à toi. Nous allons peut-être commencer par l'adulte, avec Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Comme vous voulez. Je ne sais même pas si c'est très pertinent de séparer les indications adulte et enfant.

Le melphalan est un médicament qui existe depuis 1953. Il est utilisé occasionnellement dans le conditionnement des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Le but d'un conditionnement d'allogreffe, c'est à la fois d'être antitumoral, notamment quand c'est destiné à traiter une maladie agressive et non chronique, et surtout d'être immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe et également favoriser la prise de greffe.

Je vous ai fait un rapport qui est essentiellement dédié à rappeler l'histoire de la greffe et l'évolution des conditionnements qui ont été progressivement développés initialement dans les années 1960 et 1970. Ils ont évolué dans les années 1990 avec la découverte de la possibilité de faire des conditionnements qui ne détruisaient pas la moelle et qui pouvaient être essentiellement immunosuppresseurs et non myéloablatifs.

Le melphalan est utilisé occasionnellement dans certains protocoles de conditionnement. Il n'y a quasiment pas d'études en dehors de celles qui vous ont été montrées. En fait, ce ne sont pas des études, mais des analyses rétrospectives de cohortes qui ne montrent pas grand-chose. Le melphalan peut faire partie de ces protocoles qui utilisent généralement diverses chimiothérapies, de la fludarabine, du busulfan, le melphalan qu'on a vu récemment, parfois une radiothérapie avec une irradiation corporelle totale.

En gros, les protocoles utilisés dépendent beaucoup des habitudes des centres. Il n'y a pas vraiment de *guidelines* parce qu'il n'y a pas de comparaison. Ils dépendent essentiellement de la source de cellules qui est utilisée, est-ce des cellules souches du sang périphérique, de la moelle, du cordon, du type de donneur ? Est-ce un donneur géno-identique, phéno-identique ou avec des *mismatches* de la maladie traitée ? Est-ce une maladie agressive comme une leucémie aiguë ou plutôt des phases chroniques ? Et du receveur et notamment de son âge et de la capacité à recevoir un conditionnement myéloablatif.

Maintenant, le melphalan est occasionnellement utilisé dans certains conditionnements, dans certains centres. Ce n'est pas un médicament majeur, parce qu'aujourd'hui, d'autres alkylants sont plus utilisés, notamment le busulfan et la fludarabine pour son côté immunosuppresseur. J'ai découvert à l'occasion de ce dossier que tous les autres génériques de melphalan n'avaient pas de AEMM jusqu'à présent dans le conditionnement d'allogreffe. C'est un peu tout ce que l'on peut en dire de mon côté.

Les données d'études n'ont pas été faites pour le développement clinique du melphalan, qui date de non pas 10 ou 20 ans, mais plutôt quasiment 70 ans. Il n'y a pas de données qui permettent de dire si un conditionnement à base de melphalan est supérieur à un autre conditionnement. En gros, à chaque fois qu'il y a eu des comparaisons directes entre conditionnements, ce qui est montré, c'est que, globalement, dès qu'on gagne en rechute, on perd en toxicité non liée à la rechute. La plupart des études qui ont fait des comparaisons directes étaient négatives sur les critères de survie globale.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi on le voit alors, ce vieux médicament ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense qu'il n'y avait pas d'AMM dans le conditionnement d'allogreffe, alors que c'est utilisé. Tous les génériques de melphalan sont utilisés hors AMM depuis 50 ans. C'est un hybride, parce qu'il a eu une extension d'AMM dans cette indication, mais cela reste un melphalan. Ce que j'ai compris, c'est qu'il y avait eu une extension d'AMM dans le conditionnement d'allogreffe, alors que c'est utilisé depuis 50 ans dans cette indication.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Étienne. Madame Bruno, c'est à vous.

M^{me} BRUNO.- Bonjour, je vais vous parler de la pédiatrie, un peu aussi des adultes. Parce qu'au départ, je savais qu'il y avait des difficultés sur les experts d'adultes, donc j'avais un peu interrogé le sujet. Je constate que je rejoins complètement les conclusions du Docteur Lengline.

La première chose et la chose importante, c'est que dans les conditionnements, ce qu'on va gagner en toxicité, on va le perdre en rechute ou en non-prise. Plus le conditionnement est fort, plus on risque d'avoir un décès de toxicité et moins il y a de rechutes. C'est pareil pour le non malin, plus le conditionnement est fort, et plus on a une chance d'avoir une prise de greffe.

La stratégie de recours au melphalan, ici, est vraiment utilisée dans deux situations qui sont opposées, puisque soit on la propose pour intensifier un conditionnement MAC quand il y a une situation de fort risque de rechute, ou à l'opposé, on propose de la mettre dans un RIC, donc à visée d'allègement du conditionnement. Ce sont vraiment deux stratégies différentes.

Un petit mot pour le chimérisme, pour ceux qui ne sont pas hématologues. Le chimérisme, c'est le pourcentage de cellules donneur dans le sang. Dans les leucémies, il doit préférentiellement être 100 % donneur, parce que s'il y a quelques cellules receveurs, c'est là où il y a un risque de rechute, alors que dans le non malin, il peut être mixte et cela n'empêche pas d'être guéri de la maladie non maligne. C'était un point important.

Finalement, il y a trois situations possibles pour la stratégie de melphalan. Un patient qui ne peut pas recevoir un MAC est candidat à un RIC et on a trois options : on peut diminuer notre busulfan, qui est donné dans les MAC à pleine dose ; on peut diminuer la dose de radiothérapie, qui est à 12 Grays dans le MAC, donc on peut diminuer la dose ; ou la troisième indication, c'est là où le melphalan arrive, on peut substituer le busulfan ou la radiothérapie avec le melphalan en l'associant, comme l'a dit Monsieur Lengline, avec de la fludarabine, par exemple. On peut aussi mettre tout de même de la radiothérapie, mais juste 2 Grays. C'est une stratégie d'adultes et qui est décrite dans le *handbook* de l'EBMT 2024, parmi d'autres recommandations.

La deuxième situation, c'est les leucémies à très haut risque de rechute, où là, on part d'un MAC et on rajoute le melphalan pour avoir encore plus d'intensité. C'est à visée antitumorale et là, la seule indication, c'est une stratégie pédiatrique, c'est la leucémie myélomonocytaire juvénile, qui est une maladie pédiatrique. Là, le melphalan est recommandé par l'EWOG, qui est la Société européenne des myélodysplasies de l'enfant.

Troisième situation, c'est les hémopathies non malignes, où on fait assez souvent des RIC puisqu'on n'a pas besoin d'éradiquer un clone leucémique. Là, le melphalan peut avoir une place, on peut tolérer un chimérisme mixte, c'est également une stratégie pédiatrique parce qu'il y a assez peu de non malins chez les adultes. C'est recommandé par la Société européenne des déficits immunitaires, l'ESID.

Les populations cibles, je rappelle, pour l'allogreffe, c'est 2 000 en France, dont 300 pédiatriques. J'ai interrogé pour cette expertise le registre français : en 2023, il y a eu 2 133 allogreffes tout âge, 45 comportaient du melphalan. J'ai interrogé aussi mes collègues greffeurs à Lille : sur une centaine de greffes l'année dernière, dix patients avaient eu du melphalan. Ce n'est donc vraiment pas très important.

À l'inverse du chef de projet, j'ai éliminé les deux articles d'hémopathies malignes avec tous les biais qui ont été décrits, mais surtout parce qu'il n'y a pas d'indication du melphalan dans la leucémie aiguë chez l'enfant. Par contre, j'ai retenu l'article du non malin, parce que j'ai trouvé que c'était une population qui était bien représentative avec essentiellement des déficits immunitaires, 206 patients, c'est tout de même beaucoup, avec un conditionnement homogène, à part la dose d'alemtuzumab qui varie. C'est vrai que le point faible, c'est qu'il n'y a pas de comparateur, et surtout, c'est la raison pour laquelle je crois que vous l'avez éliminé, c'est que ce n'est pas l'indication du melphalan qui est dans cet article, c'est une association qui est discutée. Je trouve que c'est tout de même un bon article, et que cela représente les recommandations de l'ESID.

Conclusion. Les conditionnements d'allogreffe, comme l'a dit aussi Monsieur Lengline, sont très divers, ils ne font pas toujours l'objet de recommandations consensuelles, parce que cela dépend de tellement de choses : de l'indication du receveur, du malade. Pour l'allogreffe dans l'hémopathie maligne avec conditionnement MAC, il y a des conditionnements qui sont reconnus, et le melphalan a très peu de place, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

Pour le RIC, comme cela a été dit, les conditionnements sont beaucoup plus divers, le choix dépend de plein de choses, dont les habitudes de centre, et là, le melphalan peut avoir une place, surtout chez l'adulte, très peu en pédiatrie.

Le troisième cas, je l'ai dit, c'est la situation très particulière de la JMML, c'est moins de cinq allogreffes par an en France, pour lesquelles le melphalan est recommandé.

Le dernier cas, c'est la situation des hémopathies non malignes, essentiellement les déficits immunitaires, où le melphalan peut avoir une place, mais il y a d'autres recommandations de conditionnement. C'est un conditionnement recommandé parmi d'autres, où la décision se prend vraiment au cas par cas.

J'ai fini.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. À vous entendre, il n'y a pas de consensus réel. La place est de toute façon extrêmement limitée, mais c'est un médicament dont il est tout de même difficile de se passer actuellement, notamment les indications que vous avez indiquées à la fin. C'est ça ?

M^{me} BRUNO.- Oui, c'est exactement ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, en sachant qu'il y a plusieurs melphalan en plus.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, il n'y a qu'un seul melphalan.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il y a plusieurs produits qui sont à base de melphalan.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, il y a plein de génériques.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste pour bien comprendre, il a le statut hybride uniquement parce que lui fait la démarche d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour cette indication.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce qui fait que ce n'est pas un générique.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non. La définition d'hybride et générique est un peu différente. Un générique, c'est vraiment la même chose, même principe actif, excipients différents, mêmes indications, alors que hybride, tu peux avoir une différence. Dans ce cas, c'est qu'il y a des indications différentes. Mais effectivement c'est le seul à avoir fait la démarche d'autorisation de mise sur le marché et d'arriver dans ces indications officiellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Ma remarque recoupait le tout dernier point. Je trouve que cette compagnie est plutôt vertueuse dans sa demande parce qu'ils auraient très bien pu laisser ce sujet flotter, ce qui aboutirait à une prescription certes minimale, mais qui pourrait se faire le cas échéant. Pour illustrer cela et dans un champ très différent, on parle d'allogreffe, mais le melphalan à haute dose de l'autogreffe, qui est vraiment depuis plus de 20 ans le conditionnement clinique standard du myélome, n'a pas d'autorisation de mise sur le marché particulière. On fait du melphalan à 200 milligrammes/mètre carré pour autogreffer les myélomes partout dans le monde, sur la base d'un papier français qui date de 2002, sans qu'il y ait d'autorisation de mise sur le marché à cette posologie.

Tout ce qui a été dit est très juste et j'aurais plutôt envie de dire que cela me paraît assez vertueux comme démarche au sens large du terme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Merci. Sylvie.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça rejoignait un peu la même chose. Je me demandais ce qui fait que vous allez prendre l'un plutôt que l'autre ? S'ils n'ont pas l'AMM, vous pouvez tout de même les prescrire, donc que va-t-il se passer maintenant, le fait d'avoir celui-ci en plus ? Comment vous les choisissez, s'il y en a plein ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas la réponse à cette question. En général, dans les hôpitaux, ce qui se passe, c'est que quand il y a des génériques de chimiothérapie, la

pharmacie achète un générique, d'ailleurs, qui peut varier au cours du temps. Je ne sais pas si le fait qu'il y en ait un qui ait une AMM et que les autres ne l'aient pas, cela change les choses. Si jamais on donne un avis favorable au remboursement de celui-là, il faut probablement préconiser tout de même que les autres melphalan du groupe de génériques fassent aussi la démarche de demander cette extension d'indication.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ma question, c'était : les autres ne sont pas remboursés quand vous prescrivez du melphalan ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est acheté par les hôpitaux.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est pris en charge.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est hors AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je rejoins ce que disait Étienne. Pour répondre à Sylvie, il me semble que les pharmacies et les hôpitaux, quand il y a une AMM, vont privilégier celui qui a l'AMM.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Sachant tout de même que sur le melphalan à haute dose et tout conditionnement de greffe, surtout d'autogreffe et le cas échéant d'allogreffe, il y a eu dans les années passées des tensions d'approvisionnement, voire des ruptures de mise à disposition qui ont été significatives, et dans lesquelles on s'est retrouvé même à substituer des conditionnements qui comportaient le melphalan par d'autres conditionnements. Il y a une dimension de disponibilité qui n'est pas le sujet du jour, mais qui est aussi dans le débat.

Mais il est possible que si on donne une réponse positive à cette demande, cela donne un avantage, au sens large du terme, à ce médicament. Pourquoi pas puisque cela reconnaîtra qu'il a au moins fait la démarche. Mais cela ne voudra pas dire que les autres n'existeront plus ou ne seront pas pris en charge, parce qu'il est probable qu'à certains moments, il y aura telle molécule, mais pas telle molécule.

M^{me} BRUNO.- J'ai interrogé ma pharmacie pour savoir lequel ils utilisaient. Ce n'était pas le PHELINUN, alors que le PHELINUN a tout de même l'AMM sur cette indication. C'est plutôt les pharmaciens qui décident.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Je pensais que c'était un élément important pour eux, pour les privilégier. Catherine.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, je trouve la démarche vertueuse, parce que c'est vrai que le patient n'a pas l'information dans son lit d'hôpital, qu'on utilise des produits hors AMM. Même si c'est homologué, même si les sociétés savantes sont d'accord, il n'y a pas eu d'étude. On est en train de promouvoir des études randomisées et ce sont des vieux médicaments, on ne va pas tout refaire non plus, mais il n'y a pas d'AMM.

Sur l'information des patients, je suis assez portée sur les droits des patients. Effectivement, il y a des réflexions sur les notices numériques des médicaments, mais à l'hôpital, on n'a jamais la notice qui arrive jusqu'au lit du patient quand on a un médicament. C'est aussi toute

l'information des usagers qui est occultée. Effectivement, il y a eu des tensions et des pénuries sur ces produits avec l'ALKERAN, le melphalan. À un moment donné, c'était vraiment très tendu. Je pense qu'il faut donner un maximum de produits pour ne pas générer des pertes de chance pour les patients. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais ce n'est pas vraiment un raisonnement CT, Catherine. On a déjà eu cette discussion. Ce n'est pas de l'évaluation de médicaments. C'est à un autre niveau que ça se discute. On y est sensible, évidemment, mais ce n'est pas à nous de régler le problème en modifiant nos critères d'évaluation.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Oui, mais je suis désolée, les autres n'ont aucun critère d'évaluation. Ils n'ont pas fait d'études, ils n'ont rien fait.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Eux non plus n'ont pas fait d'études.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - C'est administratif, je pense. C'est juste une démarche de demander une AMM dans cette indication, mais il n'y a pas eu de développement. On parle de melphalan qui, encore une fois, est un médicament qui a 70 ans.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Oui, mais je suis d'accord. Ils ont fait une démarche, Étienne. C'est vertueux.

M^{me} Le Dr LOCHER, membre de la CT. - Pour quelle soit vertueuse, il faudrait des données pour étayer la présomption d'efficacité. On n'a pas de résultat. Je ne vois pas en quoi c'est vertueux de résoudre un problème administratif et d'obtenir une AMM parce que c'est un usage médical établi. Ça ne change rien au fait qu'on n'a pas de données probantes.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Oui, mais je préfère recevoir un médicament qui a une AMM, que quelque chose qui est hors AMM et surtout sans information jusqu'au patient.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - Oui, j'avais justement une question. C'est un peu l'inspection des travaux finis puisqu'effectivement, c'est un médicament qui a 70 ans et on constate une pratique clinique. Par rapport à cette pratique clinique, ne faut-il pas non plus la mentionner ? L'utilité de ce médicament, si j'ai bien retenu, c'est dans les déficits immunitaires et dans la leucémie myélomonocytaire juvénile. Puisqu'ils cherchent cette indication spécifique, ils ne vont pas utiliser ce médicament pour le myélome, ne faut-il pas justement mentionner là où il y a le bénéfice le plus important, comme mentionné par le Docteur Bruno ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Le myélome est déjà dans l'étape préalable, avec les autres utilisations du melphalan.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Ils ont une indication dans le traitement du myélome.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - D'accord. Ce que je veux dire, c'est que ça ne pénalise pas. Si on est dans le conditionnement pour l'allogreffe, on n'est pas sur l'autogreffe. Pour la partie

enfant, c'est déficit immunitaire et la leucémie myélomonocytaire, est-ce quelque chose qu'il faut mentionner ? Comme on n'a pas de données, on ne peut pas justifier, c'est un rapport d'experts. Je ne sais pas, c'est une question naïve.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne suis pas très favorable à valider des préconisations pour lesquelles on n'a pas des données robustes. À mon avis, le choix, c'est soit de mettre un SMR insuffisant dans cette extension d'indication en disant que cela ne passe pas la barre du niveau de preuve qu'on attend habituellement pour les médicaments innovants, soit de mettre un SMR suffisant avec les niveaux les plus faibles en considérant qu'on a reconnu qu'il y avait une place dans des situations en greffe occasionnelle, mais basée essentiellement sur l'historique et sur le fait que les autres génériques sont utilisés hors AMM. Je n'ai pas d'avis spécial sur cette question. J'avais fait plutôt une proposition de mettre un faible, V. Mais je suis complètement ouvert à la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Madame Bruno, vous avez des commentaires ?

M^{me} BRUNO.- Le faible, V, ça correspond au suffisant avec le niveau le plus faible, c'est ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mais ça donne l'accès. Qu'on le mette faible, modéré ou important, ça ne change rien. Ce serait tout de même étrange de leur mettre insuffisant alors qu'ils font la démarche, alors que chaque jour dans un hôpital français, il y a du melphalan qui est utilisé pour réaliser une allogreffe.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. C'est pour ça que j'avais fait le commentaire initial à Madame Bruno, c'est que finalement, vous en avez besoin. Ça implique un SMR suffisant. Après, une fois qu'il est suffisant, on n'est pas obligé de le grader plus que ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans le conditionnement d'allogreffe, ça reste tout de même marginal. La nécessité d'avoir du melphalan, ça a été dit, c'est 40 greffes sur un peu plus de 2 000 en France. Ce n'est pas l'autogreffe du myélome où là, en effet, c'est majeur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chiffre de 45 était vraiment très important.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Ce n'était pas majoritaire, mais pour ces 40 patients, c'est important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Madame Bruno. Merci pour votre présentation et pour votre participation à la discussion. Merci beaucoup. Au revoir.

(Bénédicte Bruno quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne suis pas sûr qu'on peut en dire plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, on a un peu fait le tour de la question, et les derniers commentaires résumaient un peu la situation. C'était l'avis du Bureau aussi : mettre un SMR suffisant, mais plutôt un faible, mais vous pouvez mettre mieux si vous le pensez, et une ASMR V. L'autre point que s'était posé le Bureau, c'est qu'on souhaitait une harmonisation du RCP de tous les génériques et des spécialités du melphalan disponibles pour inclure cette nouvelle indication pour tous, parce qu'il n'y a pas de raison que ce soit spécifique de ce produit. C'est ce qu'on proposait. Je propose qu'on vote : SMR, ASMR, ISP.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste avant que vous votiez, pour l'indication commune avec ALKERAN, nous vous proposons de voter un alignement avec ALKERAN, vu que c'est un hybride et qu'ils ont la même indication commune. Pour le reste de l'indication, vous votez à ce que vous voulez.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux nous redire l'évaluation de ALKERAN ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est pour le myélome multiple, le lymphome malin, les leucémies et le neuroblastome de l'enfant, ils ont eu SMR important et ASMR V, et SMR insuffisant dans le cancer du sein et de l'ovaire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est mémorisé pour tout le monde ? Je vous propose de passer au vote. On vote alignement ou pas. Pour l'indication dans la greffe, vous donnez le SMR, l'ASMR et l'ISP.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour toutes les spécialités avec du melphalan, il y aurait une réactualisation du RCP ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faudrait que l'ANSM donne l'extension d'indication aux autres melphalan du groupe générique. On peut préconiser que ce soit aligné, mais il faudrait qu'ils aient l'extension d'indication aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. On peut le proposer, mais c'est tout. Le RCP n'est pas entre nos mains. Je répète : alignement ou pas avec ALKERAN pour les indications que notre chef de projet vient de nous montrer. Pour l'indication du conditionnement avant allogreffe de cellules souches, vous donnez votre avis sur le SMR, l'ASMR et l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'alignement 21 voix pour, concernant l'ISP 21 voix contre. Pour le SMR j'ai 20 voix faible, 1 voix pour modéré. Pour l'ASMR, j'ai 21 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est alignement, faible, V, pas d'ISP. Merci.