

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
5 FEVRIER 2020

melphalan
MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion

Mise à disposition d'un hybride

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement du myélome multiple, ainsi que dans le traitement du neuroblastome chez l'enfant.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement du carcinome ovarien avancé, du mélanome malin localisé des extrémités et du sarcome des tissus mous des extrémités.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport au princeps ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion.

Les indications de MELPHALAN SUN 50 mg sont :

« A une posologie intraveineuse conventionnelle, le melphalan est indiqué dans le traitement du **myélome multiple** et du **carcinome ovarien avancé**.

A une posologie intraveineuse élevée, le melphalan est indiqué, avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques, pour le traitement du **myélome multiple** et du **neuroblastome chez l'enfant**.

Le melphalan, administré par perfusion artérielle régionale, est indiqué pour le traitement du **mélanome malin localisé des extrémités** et du **sarcome des tissus mous des extrémités**.

Dans les indications ci-dessus, le melphalan peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. »

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.). A noter qu'il existe une forme per os de melphalan, ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Les différences entre MELPHALAN SUN 50 mg et ALKERAN 50 mg/10 ml portent sur deux indications supplémentaires pour MELPHALAN SUN 50 mg : traitement du mélanome malin localisé des extrémités et du sarcome des tissus mous des extrémités (à noter que MELPHALAN SUN 50 mg possède une voie d'administration supplémentaire reliée à ces indications, par perfusion artérielle régionale). Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de MELPHALAN SUN dans ces indications non présentes dans l'AMM de la spécialité princeps.

MELPHALAN SUN 50 mg n'est par ailleurs pas indiqué dans le traitement des lymphomes malins, des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et de l'adénocarcinome mammaire, contrairement au princeps.

A noter que le libellé d'AMM d'ALKERAN 50 mg/10 ml et de MELPHALAN 50 mg diffère légèrement dans le traitement du myélome multiple, car l'indication de MELPHALAN prévoit une administration à une posologie intraveineuse conventionnelle ou élevée, alors que l'AMM d'ALKERAN prévoit uniquement une administration intraveineuse à dose élevée (100 à 200 mg/m²).

Pour rappel, dans son avis du 18 juin 1997, la Commission a octroyé à ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.) un service médical rendu important dans l'ensemble des indications de l'AMM¹, à savoir :

« Intensification thérapeutique en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de :

- Myélome multiple
- *Lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens)*
- *Leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques*
- Neuroblastome de l'enfant
- Adénocarcinome ovarien
- *Adénocarcinome mammaire.* »

Par la suite, dans son avis du 6 juillet 2016², la Commission a considéré que les conclusions de la réévaluation du service médical rendu par ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé s'appliquait à ALKERAN 50 mg/10 ml, à savoir :

- SMR important dans le myélome multiple,

¹ Avis de la Commission du 18 juin 1997 pour ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.)

² Avis de la Commission du 6 juillet 2016 pour ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé

- SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés,
- SMR 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 (réévaluation du SMR d'ALKERAN 2 mg en date du 21 septembre 2011)³.

Au total, pour ce qui concerne les indications communes avec MELPHALAN SUN 50 mg, ALKERAN 50 mg/10 ml est actuellement remboursable dans le traitement du myélome multiple et du neuroblastome de l'enfant.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« A une posologie intraveineuse conventionnelle, le melphalan est indiqué dans le traitement du myélome multiple et du carcinome ovarien avancé.

A une posologie intraveineuse élevée, le melphalan est indiqué, avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques, pour le traitement du myélome multiple et du neuroblastome chez l'enfant.

Le melphalan, administré par perfusion artérielle régionale, est indiqué pour le traitement du mélanome malin localisé des extrémités et du sarcome des tissus mous des extrémités.

Dans les indications ci-dessus, le melphalan peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

3.1.1 Myélome multiple

- ▶ Le myélome multiple est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première intention dans le traitement du myélome multiple chez les patients symptomatiques de plus de 65 ans.

Intérêt de santé publique

MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

3.1.2 Neuroblastome chez l'enfant

- ▶ Le neuroblastome chez l'enfant est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Le melphalan est une option thérapeutique dans le traitement du neuroblastome chez l'enfant.

³ Avis de la Commission du 21 septembre 2011 pour ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

Intérêt de santé publique

MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

3.1.3 Carcinome ovarien avancé

- ▶ Le carcinome ovarien à un stade avancé est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Au regard des recommandations actuelles de prise en charge du cancer de l'ovaire au stade avancé, cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

3.1.4 Mélanome malin localisé des extrémités

- ▶ Le mélanome est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de donnée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La place du melphalan dans la stratégie de prise en charge du mélanome malin localisé des extrémités n'est pas établie faute de donnée.

Intérêt de santé publique

MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

3.1.5 Sarcome des tissus mous des extrémités

- ▶ Le sarcome des tissus mous est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de donnée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La place du melphalan dans la stratégie de prise en charge du sarcome des tissus mous des extrémités n'est pas établie faute de donnée.

Intérêt de santé publique

MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion est, comme pour ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.) :

- **important** dans le traitement du myélome multiple et du neuroblastome chez l'enfant,
- **insuffisant** dans le traitement du carcinome ovarien avancé, du mélanome malin localisé des extrémités et du sarcome des tissus mous des extrémités.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du myélome multiple, ainsi que dans le traitement du neuroblastome chez l'enfant.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du carcinome ovarien avancé, du mélanome malin localisé des extrémités et du sarcome des tissus mous des extrémités.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité princeps déjà inscrite.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Présentation concernée	<u>MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion</u> 1 flacon de poudre de 15 ml + 1 flacon de solvant de 10 ml (CIP : 34009 301 595 5 2)
Demandeur	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	21/09/2018 (procédure décentralisée)
Code ATC	L01AA03