

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

melphalan

PHELINUN 50 mg/10 ml et
200 mg/40 ml,

poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion

Inscription

Hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 12 mars 2025

- Cancer et greffe
- Adulte / Enfant
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « 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 (lymphome hodgkinien, non hodgkinien) ;
- leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique ;
- neuroblastome infantile.

PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) 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 (MAC) en cas d'hémopathies malignes ;
- Traitement CIR en cas d'hémopathies non malignes. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Dans le traitement du myélome multiple, des lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et des neuroblastomes chez l'enfant, **l'introduction de cette spécialité hybride n'est pas de nature à modifier la stratégie thérapeutique.**

PHELINUN (melphalan) en association à la fludarabine **constitue une option thérapeutique**, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une

	allogreffe de CSH chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes. Néanmoins, en l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de cette association ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés dans cette indication. PHELINUN (melphalan) en association avec d'autres médicaments cytotoxiques constitue une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement MAC préalable à une allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique. Néanmoins, en l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de ces spécialités ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC utilisés en pédiatrie. PHELINUN (melphalan) en association avec d'autres médicaments cytotoxiques constitue une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une allogreffe de CSH dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique. Néanmoins, en l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de ces spécialités ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés en pédiatrie.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement dans l'indication « 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 (lymphome hodgkinien, non hodgkinien) ; • leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique ; • neuroblastome infantile. » – FAIBLE uniquement dans l'indication « PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) 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 (MAC) en cas d'hémopathies malignes ; • Traitement CIR en cas d'hémopathies non malignes. » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Indications communes à la spécialité de référence Pas de progrès des spécialités PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) par rapport aux spécialités à base de melphalan déjà inscrites. En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes Pas de progrès par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés dans cette indication. Compte tenu :

- des données disponibles, essentiellement observationnelles rétrospectives et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de données comparatives suffisamment robustes permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement CIR à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR disponibles, utilisés dans cette indication,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux protocoles de conditionnement CIR disponibles.

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement myéloablatif (MAC) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) en cas d'hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique

Pas de progrès par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC utilisés dans cette indication.

Compte tenu :

- des données observationnelle rétrospectives disponibles et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de données comparatives suffisamment robustes permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement MAC à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC disponibles, utilisés dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux protocoles de conditionnement MAC disponibles.

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) en cas d'hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique

Pas de progrès par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés dans cette indication.

Compte tenu :

- des données observationnelle rétrospectives et non comparatives et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de données comparatives suffisamment robustes permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement CIR à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR disponibles, utilisés dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux protocoles de conditionnement CIR disponibles.

Sans objet dans les autres situations de l'AMM.

Population cible	La population cible est estimée à 1 275 patients.
-------------------------	---

Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souhaite une harmonisation des AMM des spécialités à base de melphalan administrées par voie intraveineuse.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	14
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.3 Profil de tolérance	35
3.4 Synthèse des données d'utilisation	38
3.5 Modification du parcours de soins	38
3.6 Programme d'études	38
4. Discussion	38
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	42
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	42
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	43
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	48
5.5 Population cible	49
5.6 Demande de données	50
5.7 Autres recommandations de la Commission	50

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	PHELINUN (melphalan) 50 mg/10 ml, 200 mg/40 ml sont des hybrides de la spécialité de référence ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.). Pour rappel, dans son avis du 18 juin 1997, la Commission a octroyé à ALKERAN (melphalan) 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.) un service médical rendu important dans l'ensemble des indications de l'AMM, à savoir : « Intensification thérapeutique en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de : – myélome multiple ; – lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien) ; – leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique ; – neuroblastome infantile ; – cancer de l'ovaire ; – adénocarcinome mammaire. » Par la suite, dans son avis du 6 juillet 2016¹, la Commission a considéré que les conclusions de la réévaluation du service médical rendu par ALKERAN (melphalan) 2 mg, comprimé pelliculé s'appliquait à ALKERAN (melphalan) 50 mg/10 ml, à savoir : – SMR important dans le myélome multiple, – 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. En plus des indications communes avec la spécialité de référence, le laboratoire sollicite l'inscription des spécialités PHELINUN dans les indications suivantes : – en association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes. – en association avec d'autres médicaments cytotoxiques 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 (MAC) en cas d'hémopathies malignes ; • Traitement CIR en cas d'hémopathies non malignes.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 (lymphome hodgkinien, non hodgkinien) ; – leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique ;

¹ Avis de la Commission de la transparence de ALKERAN du 6 juillet 2016, disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658501/fr/alkeran-melphalan

	– neuroblastome infantile ; – cancer de l’ovaire ; – adénocarcinome mammaire. PHELINUN en association avec d’autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allo greffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) 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 (MAC) en cas d’hémopathies malignes ; – Traitement CIR en cas d’hémopathies non malignes. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	melphalan (L01AA03) PHELINUN 50 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 50 mg - 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 302 355 0 8) PHELINUN 200 mg, poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 200 mg - 1 flacon en verre de 40 mL (CIP : 34009 302 355 1 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ADIENNE S.r.l.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 16/11/2020
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie et médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l’indication évaluée	Adultes : – Myélome multiple, lymphome malin (lymphome hodgkinien, non hodgkinien), leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique, (LAL et LAM), cancer de l’ovaire et adénocarcinome mammaire à une dose élevée : ➔ Le schéma posologique est le suivant : une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle.

	– Hémopathies malignes avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : ➔ La dose recommandée est de 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou de 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs. Population pédiatrique : – Leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique à une dose élevée : ➔ Le schéma posologique est le suivant : une dose entre 100 et 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie de manière égale sur 2 ou 3 jours consécutifs. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire à la suite de doses supérieures à 140 mg/m² de surface corporelle. – Neuroblastome infantile : ➔ La dose recommandée pour consolider une réponse obtenue avec un traitement conventionnel est une dose unique comprise entre 100 mg/m² et 240 mg/m² de surface corporelle (parfois répartie de manière égale sur 3 jours consécutifs) associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec la radiothérapie et/ou d'autres médicaments cytotoxiques. – Hémopathies avant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la dose recommandée est la suivante : ➔ Hémopathies malignes : 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ; ➔ Hémopathies non malignes : 140 mg/m² en une seule perfusion quotidienne ou 70 mg/m² une fois par jour pendant deux jours consécutifs. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent alkylant.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : PHELINUN (melphalan) est pris en charge en Italie dans une indication superposable à celle de l'AMM. PHELINUN (melphalan) est également remboursé au Portugal et en Roumanie. – Aux Etats-Unis : PHELINUN (melphalan) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 26 février 2025. • Date d'adoption : 12 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée dans de nombreuses hémopathies malignes (notamment les leucémies et les lymphomes) mais aussi pour des maladies hématologiques non malignes telles que les aplasies médullaires constitutionnelles ou acquises, ainsi que d'autres affections constitutionnelles, notamment en population pédiatrique (les déficits immunitaires primitifs, les hémoglobinopathies, et de façon très marginale les maladies héréditaires du métabolisme).

Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2023², 2 170 allogreffes de CSH ont été réalisées en France en 2023, dont 43,3% de donneurs apparentées et 56,7% de donneurs non apparentées.

Les principales indications de l'allogreffe en 2023 étaient les pathologies malignes qui représentaient la grande majorité (environ 87%) des indications, incluant la leucémie aiguë myéloblastique, la myélodysplasie, la leucémie aiguë lymphoblastique et les lymphomes non Hodgkiniens (respectivement 42,4%, 14%, 12,7%, et 7% des allogreffes en 2023). Les aplasies constitutionnelles et acquises et les autres affections constitutionnelles ont concerné 11,4% des allogreffes.

320 allogreffes pédiatriques ont été déclarées pour des patients de moins de 18 ans. Selon les tranches d'âge, la part des maladies non malignes variait de 42% à 67%.

2.2 Prise en charge actuelle

Indications remboursables communes à la spécialité de référence :

Les stratégies de prise en charge des patients atteints de myélome multiple, de lymphomes malins (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens), de leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, de neuroblastome infantile, de cancer de l'ovaire et d'adénocarcinome mammaire, ne seront pas développées dans le présent avis.

Traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes atteints d'hémopathies malignes et dans la population pédiatrique atteinte d'hémopathies malignes et non malignes :

On appelle « protocole de conditionnement » tous les traitements qui préparent le patient à recevoir la greffe de CSH. Leur objectif est d'assurer une immunosuppression suffisante pour permettre à la fois la prise de la greffe et prévenir le rejet du greffon, tout en détruisant les cellules tumorales lorsque la maladie est néoplasique. Le conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique.

Dans les hémopathies non malignes, l'objectif principal est la prise de greffe et la prévention du GvHD (maladie du greffon contre l'hôte) plutôt que l'effet du greffon contre la leucémie ou la tumeur (GVL)³, il s'agit donc du pouvoir immunosuppresseur qui est recherché.

Le choix du protocole de conditionnement doit prendre en compte la balance entre d'une part l'intensité de la myéloablation et de l'immunosuppression pour permettre la prise des CSH du donneur et la correction de la maladie du receveur, tout en limitant d'autre part les toxicités à court et à long terme

² Rapport médical et scientifique de l'agence de la biomédecine – Activité nationale de greffe de CSH [En ligne]. Agence de la biomédecine ; [consulté le 6 jan 2025]. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0>

³ Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, directeurs. The EBMT Handbook [En ligne]. Cham : Springer International Publishing ; 2024 [consulté le 7 jan 2025]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9>

pouvant compromettre le pronostic vital du patient. Ainsi, le protocole de conditionnement utilisé dépend de la maladie, des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, risque de toxicité spécifique à un organe, etc.), mais également du type de donneur et du type de greffon^{4 5}.

Trois types de conditionnements existent selon l'intensité :

1. Les conditionnements myéloablatifs (MA ou MAC) :

Ils sont réservés aux patients jeunes présentant un bon état général et font appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associés à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathie maligne notamment). Les protocoles utilisés sont, notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide ;
- busulfan + cyclophosphamide,...

2. Les conditionnements d'intensité réduite (CIR) :

Ils sont préférés chez les patients adultes âgés, porteurs de comorbidités ou avec un état général altéré dans la mesure où les conditionnements myéloablatifs s'avèrent plus toxiques. Ils peuvent être indiqués dans certaines situations spécifiques notamment en cas de traitements antérieurs reçus ou de comorbidités associées ne permettant pas la réalisation d'un conditionnement lourd myéloablatif³. Ces conditionnements reposent sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, aracytine) ou de faibles doses d'ICT. Parmi les protocoles utilisés :

- fludarabine + busulfan (la dose de busulfan utilisée est la moitié de la dose myéloablative) ;
- fludarabine + melphalan.

3. Les conditionnements de toxicité réduite (RTC)

Cependant, la distinction entre les nombreux protocoles de conditionnement MAC, RTC et CIR utilisés en pratique clinique ne fait pas l'objet d'un consensus.

Population pédiatrique :

L'irradiation corporelle totale (ICT) est notamment utilisée dans le conditionnement des leucémies aiguës lymphoblastiques⁶ (avis d'expert), mais entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance péri-pubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin⁷. L'association de busulfan + cyclophosphamide est privilégiée car elle permet de limiter les séquelles endocriniennes liées à l'ICT³.

⁴ Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Transfus Clin Biol [En ligne]. Avril 2011 [consulté le 7 jan 2025];18(2):235-45. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2011.02.021>

⁵ Chen YB, Coughlin E, Kennedy KF et al. Busulfan Dose Intensity and Outcomes in Reduced-Intensity Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant [En ligne]. Juin 2013 [consulté le 7 jan 2025];19(6):981-7. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.03.016>

⁶ Willasch AM, Peters C, Sedláček P, et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL : FTBI or chemotherapy?—A multicenter EBMT-PDWP study. Bone Marrow Transplant [En ligne]. 17 mars 2020 [consulté le 30 jan 2025];55(8):1540-51. Disponible : <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0854-0>

⁷ Michel G, Socié G, Gebhard F et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation—a report from the Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol. 1997;15 : 2238-46.

Pour les hémopathies malignes, l'association busulfan + cyclophosphamide + melphalan est recommandée par l'EWOG-MDS/SAA (European Working Group of Myelodysplastic Syndrome and Severe Aplastic Anemia in children and adolescents)⁸ dans les situations suivantes :

- la leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML),
- le syndrome myélodysplasique primaire avec excès de blastes (MDS-EB) et le syndrome myélodysplasique acutisé en leucémie aiguë myéloïde (MDS-AML).

Pour les déficits immunitaire primitifs, l'association fludarabine + melphalan fait partie, parmi d'autres associations, des recommandations européennes de l'EBMT et de l'ESID (European Society for Immunodeficiencies)⁹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Indications communes au médicament de référence :

Les comparateurs cliniquement pertinents de PHELINUN (melphalan) sont nombreux et comprennent des spécialités princeps, génériques et hybrides. Ce sont les autres spécialités remboursables à base de melphalan ainsi que les autres spécialités recommandées dans le traitement du myélome multiple, des lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, des neuroblastomes chez l'enfant et des adénocarcinomes ovariens et mammaires.

Tableau 1 : Liste des autres spécialités à base de melphalan ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation et ayant fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.) (melphalan) HAC Pharma	Intensification thérapeutique utilisé seul ou 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 lymphoblastique et myéloblastique – neuroblastome de l'enfant – adénocarcinome ovarien – adénocarcinome mammaire	NA*	Important : – myélome multiple – lymphomes malins – leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique – neuroblastome chez l'enfant Insuffisant : – adénocarcinome ovarien – adénocarcinome mammaire	NA
MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion	A une posologie intraveineuse conventionnelle, le melphalan est indiqué dans le traitement du myélome multiple et du carcinome ovarien avancé.	05/02/2020	Important : – myélome multiple – neuroblastome chez l'enfant	ASMR V par rapport à la spécialité princeps déjà inscrite

⁸ Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies. Disponible sur : https://ewog-mds-saa.org/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/forms_general/ConsensusGuidelinesHSCTinMDSandJMML_v1.34.pdf

⁹ EBMT/ESID guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. A. C. Lankester et al. (D. Moshous et B. Neven pour la France), and on behalf of the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies. BMT 2021; 56:2052–2062. Disponible sur : <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-07/EBMT%20ESID%20IEWP%20Guidelines%20for%20HSCT%20for%20inborn%20errors%20of%20immunity.pdf>

(melphalan) Sun Pharma France	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.		Insuffisant : – carcinome ovarien avancé – mélanome malin localisé des extrémités – sarcome des tissus mous des extrémités	
MELPHALAN TILLOMED 50 mg/10 mL, poudre et solvant pour so- lution injec- table/pour perfusion (melphalan) Medipha Sante	Intensification thérapeutique utilisé seul ou 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 Hodgki- niens), – leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique, – neuroblastome de l'enfant, – adénocarcinome ovarien, – adénocarcinome mammaire.	01/04/2020	Important : – myélome multiple – lymphomes malins – leucémies aiguës lym- phoblastique et myélo- blastique – neuroblastome chez l'enfant Insuffisant : – adénocarcinome ova- rien – adénocarcinome mam- maire	ASMR V par rapport à la spécialité princeps déjà inscrite.

* La Commission recommande que son avis concernant ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé s'applique à ALKERAN 50 mg/10 ml.
Source : Avis de la Commission de la transparence de ALKERAN du 6 juillet 2016, disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658501/fr/alkeran-melphalan

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes et dans la population pédiatrique atteinte d'hémopathies malignes et non malignes :

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, à savoir les médicaments utilisés dans les protocoles de conditionnement myéloablatif (MAC) et les protocoles de conditionnement d'intensité réduite (CIR) :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent alkylant				
ENDOXAN et gé- nériques (cyclo- phosphamide) Baxter SAS	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND (géné- riques : SMR important)	ND
BUSULFAN FRESENIUS KABI (busulfan) Fresenius Kabi	BUSULFAN FRESENIUS KABI suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible.	20/05/2015	Important	ASMR V par rapport à la spécialité prin- ceps BUSILVEX 6 mg/ml

	BUSULFAN FRESENIUS KABI suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.			
BUSULFAN ACCORD (busulfan) Accord Healthcare France	BUSULFAN ACCORD suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. BUSULFAN ACCORD administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC). BUSULFAN ACCORD suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.	16/05/2018	Important	ASMR V par rapport à la spécialité princeps BUSILVEX 6 mg/ml
BUSULFAN TILLOMED (busulfan) Medipha Sante	BUSULFAN TILLOMED suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. BUSULFAN TILLOMED administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC). BUSULFAN TILLOMED suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.	13/06/2018	Important	ASMR V par rapport à la spécialité princeps BUSILVEX 6 mg/ml
TEPADINA (thiotépa) Accord Healthcare France SAS	TEPADINA est indiqué, en association avec d'autres chimiothérapies : 1) avec ou sans irradiation corporelle totale (TBI), comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ; 2) lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques.	14/12/2011	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique

TRECONDI (tréosulfan) Medac SAS	TRECONDI (tréosulfan), en association avec la fludarabine, est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois	22/07/2020	Important chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes Insuffisant chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes	ASMR V par rapport au busulfan en association avec la fludarabine chez les patients adultes atteints de pathologies malignes ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes
TRECONDI (tréosulfan) Medac SAS	Le tréosulfan en association avec la fludarabine est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes âgés de plus d'1 mois	17/07/2024	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

Seule la forme intraveineuse du busulfan est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, la forme orale du busulfan (MYLERAN) étant associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques n'a plus de place dans la préparation à l'allogreffe de CSH. Lors de son avis du 14/12/2016, la CT lui a octroyé un SMR insuffisant dans l'ensemble des indications de son AMM¹⁰.

L'AMM du princeps du groupe générique busulfan 6 mg/ml, BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, a été abrogée en 2023.

La fludarabine et la cytarabine peuvent également être utilisées hors AMM dans certains protocoles³. Ces médicaments, recommandés, sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

L'irradiation corporelle totale (ICT) fait partie des protocoles de conditionnement CIR (≤ 5 Gy en dose unique ou ≤ 8 Gy en doses fractionnées) et des protocoles de conditionnement MAC (administrée en six fractions de 2 Gy sur 3 jours)³ et sera donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans le présent avis.

En population pédiatrique, l'irradiation corporelle totale (ICT) est utilisée en pratique courante, notamment dans le conditionnement des leucémies aiguës lymphoblastiques⁶ (avis d'expert) et, bien qu'elle entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance prépubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin⁷, elle sera retenue comme comparateur cliniquement pertinent dans cette population.

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et non malignes, nécessitant une allogreffe de CSH, il existe un besoin en nouveaux protocoles de conditionnement avec une meilleure efficacité

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la transparence de MYLERAN du 14 décembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15123_MYLERAN_PIS_RI_Avis1_CT15123.pdf

myéloablatif et immunosuppresseur et une toxicité moindre. Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Indications remboursables communes à la spécialité de référence

Les données ne seront pas détaillées dans cet avis, se référer aux avis de la commission de la transparence de ALKERAN (melphalan) 2 mg, comprimé pelliculé, du 15 février 2006¹¹, du 21 septembre 2011¹² et du 6 juillet 2016¹.

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes

L'évaluation de PHELINUN (melphalan) chez l'adulte repose sur les résultats de trois études observationnelles issues de la littérature, réalisées chez des patients atteints d'hémopathies malignes et ayant reçu une allogreffe de CSH :

- **Baron et al., 2015¹³** : étude observationnelle rétrospective conduite par le groupe de travail sur les leucémies aiguës (*Acute Leukemia Working Party, ALWP*) de la Société Européenne de Greffe de Moelle (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), à partir du registre EBMT.
- **Kawamura et al., 2017¹⁴** : étude observationnelle rétrospective réalisée au Japon en se basant sur les données du registre japonais de greffe (*Transplant Registry Unified Management Program, TRUMP*).
- **Eom et al., 2013¹⁵** : étude observationnelle comparative, monocentrique, prospective de type cohorte appariée « exposée-non exposée », réalisée en Corée du Sud.

En plus de ces trois études, les résultats de deux autres études issues de la littérature seront présentés ; il s'agit de deux études identifiées à partir de l'EBMT Handbook³ ayant évalué l'association fludarabine + melphalan :

- **Shimoni., 2007¹⁶** : étude observationnelle rétrospective menée en Israël.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de ALKERAN du 15 février 2006. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032424.pdf>

¹² HAS. Avis de la Commission de la transparence de ALKERAN du 21 Septembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/alkeran_-_ct-8907.pdf

¹³ Baron F, Labopin M, Peniket A et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia : A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* [En ligne]. 25 nov 2014 [consulté le 8 jan 2025];121(7):1048-55. Disponible : <https://doi.org/10.1002/cncr.29163>

¹⁴ Kawamura K, Kako S, Mizuta S et al. Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. *Biol Blood Marrow Transplant* [En ligne]. Déc 2017 [consulté le 9 jan 2025];23(12):2079-87. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.09.003>

¹⁵ Eom KS, Shin SH, Yoon JH et al. Comparable long-term outcomes after reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult high-risk acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Am J Hematol* [En ligne]. 30 mai 2013 [consulté le 9 jan 2025];88(8):634-41. Disponible : <https://doi.org/10.1002/ajh.23465>

¹⁶ Shimoni A, Hardan , Shem-Tov N et al. (2007). Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation : fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia*, 21(10), 2109–2116. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404886>

- **Eapen et al., 2018¹⁷** : étude observationnelle rétrospective réalisée aux États-Unis en se basant sur les données collectées par le centre de recherche international sur la greffe de moelle (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR*).

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les enfants atteints d'hémopathies malignes ou non malignes

L'évaluation de PHELINUN (melphalan) en population pédiatrique repose sur les résultats de trois études observationnelles issues de la littérature, dont deux ont été réalisées chez des patients atteints d'hémopathies malignes recevant une allogreffe de CSH et une étude réalisée sur des patients atteints d'hémopathies non malignes recevant une allogreffe de CSH :

- **Lucchini et al., 2017¹⁸** : étude observationnelle rétrospective réalisée à partir du registre de l'EBMT.
- **Kato et al., 2015¹⁹** : étude observationnelle rétrospective réalisée au Japon en se basant sur les données du registre national de la Société Japonaise de Transplantation de Cellules Hématopoïétiques (*Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, JSHCT*).
- **Marsh et al., 2015²⁰** : étude observationnelle rétrospective, monocentrique (Cincinnati Children's Hospital), non comparative, réalisée chez des enfants et jeunes adultes atteints de pathologies non malignes nécessitant une allogreffe de CSH, ayant reçu un traitement de conditionnement CIR à base d'alemtuzumab, de fludarabine et de melphalan. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact du type de la pathologie non maligne, du type de donneur et du schéma d'administration d'alemtuzumab sur le risque de chimérisme mixte après un traitement de conditionnement CIR à base de cette association. S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective et non comparative, et portant sur une population comprenant des patients adultes et dont l'objectif n'était pas d'évaluer le protocole de conditionnement CIR incluant le melphalan, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Baron et al., 2015

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective ayant comparé deux protocoles de conditionnement à intensité réduite (CIR), une association de fludarabine et de busulfan, et une association de fludarabine et de melphalan, en termes d'incidence des rechutes (IR), de mortalité sans rechute (MSR), de survie sans rechute de la leucémie (SSR) et de survie globale (SG), à 2 ans. Elle a inclus 394 patients adultes

¹⁷ Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M et al. (2018). Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome : conditioning regimen intensity. *Blood Advances*, 2(16), 2095–2103. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018021980>

¹⁸ Lucchini G, Labopin M, Beohou E et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [En ligne]. Mars 2017 [consulté le 9 jan 2025];23(3):467-74. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.11.022>

¹⁹ Kato M, Ishida H, Koh K et al. Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia : A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Amp Cancer* [En ligne]. 5 juin 2015 [consulté le 9 jan 2025];62(10):1844-50. Disponible : <https://doi.org/10.1002/pbc.25602>

²⁰ Marsh RA, Rao MB, Gefen A et al. Experience with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Nonmalignant Diseases Reveals Good Outcomes and That the Risk of Mixed Chimerism Depends on Underlying Disease, Stem Cell Source, and Alemtuzumab Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* [En ligne]. Août 2015 [consulté le 9 jan 2025];21(8):1460-70. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.009>

européens atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant reçu une allogreffe de CSH provenant d'un donneur frère ou sœur.

Les patients sélectionnés dans l'étude étaient :

- les patients atteints d'une LAM primaire ou secondaire,
- ayant reçu première allogreffe de CSH à partir d'un frère ou d'une sœur HLA-identique, réalisée entre 2000 et 2012,
- dont la source des CSH est la moelle osseuse ou des cellules souches du sang périphérique mobilisées par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes,
- ayant été préparés à la greffe par un traitement de conditionnement à base de fludarabine et de busulfan (avec une dose totale de busulfan allant de 7,1 à 8,9 mg/kg par voie orale ou de 6,0 à 6,9 mg/kg par voie intraveineuse), ou un traitement de conditionnement à base de fludarabine et de melphalan (avec une dose totale de melphalan comprise entre 130 et 150 mg/m²).

Les patients ayant reçu une autre chimiothérapie ou une ICT dans le traitement de conditionnement et une déplétion des lymphocytes T *in vivo* (ATG ou alemtuzumab) ou *in vitro* ont été exclus de l'étude.

Traitements reçus

Un total de 394 patients a été inclus :

- Groupe fludarabine + busulfan (n = 218 patients) : fludarabine, en association au busulfan à une dose totale allant de 7,1 à 8,9 mg/kg par voie orale ou de 6,0 à 6,9 mg/kg par voie intraveineuse :
 - 137 patients (62,8 %) ont été traités par busulfan par voie orale, qui n'a pas été retenu comme un comparateur cliniquement pertinent (SMRi), les résultats de ce groupe ne seront donc pas présentés.
 - 81 patients (37,2 %) ont été traités par busulfan par voie intraveineuse.
- Groupe fludarabine + melphalan (n = 176 patients) : fludarabine, en association au melphalan à une dose totale comprise entre 130 et 150 mg/m².

Population de l'étude

L'âge médian était de 54 ans dans le groupe fludarabine + busulfan (FB) versus 58 ans dans le groupe fludarabine + melphalan (FM), la durée médiane de suivi était respectivement de 42 mois versus 18 mois. 11 % des patients du groupe FB avait une LAM secondaire *versus* 5 % dans le groupe FM. La répartition par stade de la pathologie au moment de la transplantation était la suivante : 71 % des patients en 1^{ère} rémission complète (RC1), 18 % en RC2+ et 11 % à un stade avancé dans le groupe FB *versus* 63 % en RC1, 17 % en RC2+ et 20 % au stade avancé.

Critères de jugement

Les critères de jugement de l'étude étaient :

- incidence cumulée des rechutes (IR) à 2 ans : les patients décédés soit d'une toxicité directe de la procédure, soit de toute autre cause non liée à la leucémie ont été censurés ;
- mortalité sans rechute (MSR) à 2 ans : définie comme la survenue de décès pendant la phase de rémission complète, les patients ont été censurés au moment de la rechute ou au dernier suivi ;
- survie sans rechute de la leucémie (SSR) à 2 ans ;
- survie globale (SG) à 2 ans ;
- incidence de GvHD chronique à 2 ans.

Aucun critère de jugement n'a été pré-spécifié, et aucune méthode de gestion du risque *alpha* n'a été utilisée au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Les taux de SG et de SSR ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses univariées ont été réalisées avec le test du log-rank.

Des fonctions d'incidence cumulée ont été utilisées pour l'IR, la MSR et la GvHD. Les analyses univariées ont été réalisées avec le test de Gray en considérant le décès et la rechute comme des événements concurrents. Le décès était considéré comme un événement concurrent pour la GvHD.

Les associations entre les caractéristiques du patient et du greffon et les résultats de la transplantation (GvHD chronique, IR, MSR, SSR et SG) ont été évaluées dans des analyses multivariées avec un modèle à risques proportionnels de Cox. Les facteurs inclus dans les modèles de Cox étaient :

- le protocole de conditionnement (FM par rapport à FB) ;
- la survenue ou non de la RC lors de la transplantation,
- le sexe du donneur et du receveur (le donneur féminin à receveur masculin par rapport aux autres combinaisons de sexe),
- le statut sérologique pour le cytomégalovirus (la séronégativité du donneur et du receveur par rapport aux autres combinaisons),
- la LAM secondaire par rapport à la LAM primaire,
- l'immunosuppression post-greffe (la cyclosporine seule par rapport aux autres traitements),
- l'année de la transplantation (plus récente que la médiane (2008) ou non),
- l'âge à la transplantation (supérieur à la médiane (56 ans) ou non).

Tous les tests étaient bilatéraux (taux d'erreur de type I fixé à 0,05).

Résultats des analyses

Les résultats des analyses univariées ont été les suivants :

Tableau 3 : Résultats des analyses univariées de l'étude de Baron et al., 2015

Critère de jugement	Groupe FM (N = 176 patients)	Groupe FB (N = 218 patients)	Groupe FB - busulfan voie IV* (N = 81 patients)
Incidence des rechutes à 2 ans	20 %	31 %	26 %
Mortalité sans rechute à 2 ans	20 %	18 %	25 %
Survie sans rechute de la leucémie à 2 ans	60 %	51 %	49 %
Survie globale à 2 ans	62 %	54 %	54 %

*patients du groupe FB traités par busulfan par voie intraveineuse

Les résultats des analyses multivariées ont été les suivants :

Tableau 4 : Résultats des estimations ajustées de l'effet du protocole FM vs FB, dans l'étude de Baron et al., 2015

Critère de jugement	FM (N = 176 patients)	FB (N = 218 patients)
Critère n°1 : incidence des rechutes		
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,51 [0,32 ; 0,82]	
Critère n°2 : mortalité sans rechute		
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	1,57 [0,92 ; 2,68]	

Critère n°3 : survie sans rechute de la leucémie

Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,81 [0,57 ; 1,15]
--	--------------------

Critère n°4 : survie globale

Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,92 [0,63 ; 1,32]
--	--------------------

3.2.2 Kawamura et al., 2017

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée au Japon ayant comparé trois protocoles de conditionnement :

- une association de fludarabine et de melphalan,
- une association de fludarabine avec des doses intermédiaires de busulfan,
- et une association de fludarabine avec des doses plus élevées de busulfan.

L'étude a été réalisée sur une cohorte de 1 607 patients adultes atteints d'une LAM, d'une LAL ou d'un SMD et ayant reçu une allogreffe de CSH.

Les critères de sélection de la population étaient les suivants :

- patients âgés de 50 ans ou plus lors de la greffe de CSH ;
- diagnostic de LAM, de LAL ou de SMD ;
- allogreffe de CSH initiale entre 2007 et 2014 ;
- donneur non apparenté compatible ou présentant une incompatibilité d'allèles ou d'antigènes, donneur apparenté compatible ou présentant une incompatibilité d'antigènes ;
- traitement de conditionnement à base de fludarabine et melphalan par voie intraveineuse avec une dose totale de melphalan de 140 mg/m², ou à base de fludarabine avec des doses intermédiaires de busulfan par voie intraveineuse (6,4 mg/kg), ou à base de fludarabine avec des doses plus élevées de busulfan par voie intraveineuse (12,8 mg/kg).

Les critères d'exclusion de la population étaient :

- les patients ayant subi une greffe de sang de cordon,
- les patients ayant reçu du busulfan par voie orale.

Les patients ayant reçu un traitement par une faible dose d'ICT (≤4 Gy) ou une déplétion des cellules T *in vivo* (ATG ou alemtuzumab) n'ont pas été exclus de l'étude.

Traitements reçus

Un total de 1 607 patients a été inclus :

- Groupe FM140 (n = 423 patients) : fludarabine en association au melphalan à une dose totale de 140 mg/m².
- Groupe FB2 (n = 463 patients) : fludarabine avec des doses intermédiaires de busulfan par voie intraveineuse (6,4 mg/kg).
- Groupe FB4 (n = 721 patients) : fludarabine avec des doses plus élevées de busulfan par voie intraveineuse (12,8 mg/kg).
- ➔ Cette posologie est supérieure à la posologie autorisée par les RCP pour les spécialités à base de busulfan utilisées dans le cadre d'une allogreffe de CSH chez l'adulte, qui est de 3,2 mg/kg pendant 2 ou 3 jours consécutifs, soit une dose totale de 6,4 à 9,6 mg/kg. De plus, cette posologie s'apparente à un conditionnement de type MAC¹⁴ qui ne correspond pas à l'indication

visée dans cette demande de remboursement. Par conséquent, les résultats sur ce groupe ne seront pas présentés.

Les protocoles FM140 et FB2 ont été considérés comme des protocoles de conditionnement à intensité réduite (CIR), tandis que le protocole FB4 a été considéré comme un protocole de conditionnement myéloablatif (MAC).

Population de l'étude

Les caractéristiques des patients ayant présenté une différence numérique entre les groupes FB2 et FM140 étaient les suivantes :

- les patients du groupe FM140 étaient plus jeunes, avec une médiane d'âge de 59 (intervalle de 50 à 71) contre 61 ans (intervalle de 50 à 74 ans) pour le groupe FB2 ;
- le groupe FM140 comportait plus de patients atteints d'une LAL (21,7 % contre 9,9 % pour le groupe FB2) et moins de patients atteints d'une LAM (52,0 % contre 59,8 % pour le groupe FB2) ;
- la proportion de patients ayant reçu une ICT à faible dose dans le groupe FB2 était plus élevée (71,7 % contre 36,6 % dans le groupe FM140) ;
- la proportion de patients ayant subi une déplétion lymphocytaire (par ATG ou alemtuzumab) dans le groupe FB2 était plus faible (5,4 % contre 10,4 % dans le groupe FB2) ;
- les patients du groupe FB4 ont reçu leur greffe dans les années les plus récentes de la période de l'étude (76,6 % pendant la période 2011-2014 et 23,4 % pendant la période 2007-2010), contre 55,3 % et 44,7 % pour les deux périodes respectivement dans le groupe FB2, et respectivement 58,8 % et 40,2 % pour le groupe FM140.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie sans maladie (SSM), définie par la survie sans progression ou rechute de la maladie ;
- l'incidence cumulée de la GvHD aiguë et chronique (GvHD) ;
- l'incidence cumulée des rechutes (IR) ;
- l'incidence cumulée de la mortalité sans rechute (MSR) : définie comme un décès sans rechute.

Le critère de jugement principal a été analysé selon les mêmes modalités que les critères de jugement secondaires et aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Les probabilités de SG et de SSM ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre les groupes avec le test du log-rank.

Des fonctions d'incidence cumulées ont été utilisées pour l'estimation des probabilités de GvHD, d'IR et de MSR, puis elles ont été comparées entre les groupes à l'aide du test de Gray, en considérant :

- Le décès et la rechute sans GvHD comme des événements concurrents de la GvHD aiguë ou chronique ;
- Le décès sans rechute comme un événement concurrent de la rechute ;
- La rechute est un événement concurrent de la mortalité sans rechute.

Les analyses multivariées pour la SG et la SSM ont été réalisées à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox, tandis que les analyses multivariées pour la GvHD aiguë et chronique, l'incidence des

rechutes (IR) et la mortalité sans rechute (MSR) ont été effectuées à l'aide du modèle de régression de Fine et Gray. Les variables suivantes ont été prises en compte pour les analyses multivariées :

- l'âge du patient au moment de la transplantation (50 à 59 ans ou ≥ 60 ans),
- le sexe du patient,
- l'hémopathie maligne (LAM, LAL ou SMD),
- le risque de maladie (standard ou haut),
- le statut ECOG (0 à 1 ou 2 à 4),
- l'indice de comorbidité spécifique à la transplantation de cellules hématopoïétiques,
- le type de donneur,
- le protocole de conditionnement (FB2, FB4 ou FM140),
- l'utilisation d'une faible dose d'ICT (oui ou non),
- l'utilisation d'une déplétion des cellules T in vivo (oui ou non),
- la prophylaxie de la GvHD (ciclosporine ou tacrolimus),
- l'année de la transplantation (la période 2007-2010 ou la période 2011-2014).

Résultats des analyses

En raison des différences dans les caractéristiques des patients inclus entre les groupes de traitement, seuls les résultats des analyses multivariées seront présentés.

Tableau 5 : Résultats des estimations ajustées de l'effet du protocole FM140 vs FB2, dans l'étude de Kawamura et al., 2017

Critère de jugement	FM140 (N = 423 patients)	FB2 (N = 263 patients)
Critère n°1 : survie globale		
Estimation ajustée HR [IC95%]	0,91 [0,73 ; 1,13]	
Critère n°2 : survie sans maladie		
Estimation ajustée HR [IC95%]	0,85 [0,69 ; 1,04]	
Critère n°3 : incidence cumulée des rechutes		
Estimation ajustée HR [IC95%]	0,56 [0,42 ; 0,74]	
Critère n°4 : incidence cumulée de la mortalité sans rechute		
Estimation ajustée HR [IC95%]	1,71 [1,25 ; 2,32]	

Les auteurs ont également réalisé une analyse multivariée par sous-groupe de pathologie maligne (LAM, LAL ou SMD). Les résultats sont cohérents avec ceux observés sur l'ensemble des patients inclus.

3.2.3 Eom et al., 2013

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, prospective, de type cohorte appariée « exposée-non exposée », ayant comparé les résultats deux protocoles de conditionnement avant une allogreffe de CSH : une association de fludarabine et de melphalan par rapport à une ICT associée à du cyclophosphamide, dans une cohorte de 180 patients adultes atteints de LAL à haut risque en RC1 ou RC2 ayant reçu une allogreffe de CSH dans un hôpital universitaire en Corée du Sud, en termes de survie globale (SG), de survie sans maladie (SSM), de mortalité sans rechute (MSR) et de l'incidence des rechutes (IR), à 5 ans.

L'étude a été réalisée de juillet 2000 à février 2010, et a inclus les patients atteints de LAL à haut risque en RC1 ou RC2. Les patients ont été classés comme présentant une LAL à haut risque s'ils remplissaient l'un des critères suivants au moment du diagnostic :

- un âge avancé (≥ 35 ans) ;
- un taux de leucocytes élevé ($\geq 30 \times 10^9/L$ pour la LAL de la lignée B, $\geq 100 \times 10^9/L$ pour la LAL de la lignée T) ;
- un profil cytogénétique défavorable (Chromosome Philadelphie (Ph), translocations t(4 ; 11), translocation t(8 ; 14), caryotype complexe ou triploïdie faible proche de l'hypodiploïdie) ;
- une rémission complète 1 (RC1) retardée (>28 jours après le traitement d'induction).

Les patients étaient éligibles à un conditionnement myéloablatif (MAC) s'ils répondaient aux critères suivants :

- être âgés de moins de 50 ans,
- ne présenter aucun signe de dysfonctionnement d'organe ni d'infection active.

Les patients inéligibles à un conditionnement MAC ont été traités par un traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR).

Durant la période de l'étude, 60 patients ont reçu un traitement de conditionnement CIR et 482 patients ont reçu un traitement de conditionnement MAC. Les patients traités par un conditionnement CIR ont été appariés avec 120 patients ayant reçu un conditionnement MAC (appariement 1:2), à l'aide d'une méthode d'appariement individuel informatisée, selon les quatre critères suivants :

- le statut de la maladie au moment de la transplantation (RC1 ou RC2) ;
- le risque cytogénétique ;
- la proportion de taux élevé de leucocytes ;
- le type de donneur.

Traitements reçus

Un total de 180 patients a été apparié (appariement 1:2) :

- Groupe RIC (n = 60 patients) : melphalan 140 mg/m^2 et fludarabine 150 mg/m^2 administrés par voie intraveineuse.
- Groupe MAC (n = 120 patients) : irradiation corporelle totale (13,2 Gy) et cyclophosphamide 120 mg/kg .

Les patients des deux groupes ont reçu les mêmes traitements d'induction et de consolidation.

La prophylaxie du système nerveux central a été réalisée par administration intrathécale de trois agents (méthotrexate, cytarabine et méthylprednisolone), administrés six fois au total. Les patients atteints de LAL à chromosome Philadelphie (Ph) positif ont reçu une chimiothérapie à base d'imatinib avant la greffe.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception de :

- les patients du groupe MAC étaient plus jeunes (âge médian à la transplantation : 33 ans contre 46 ans pour les patients du groupe RIC),
- les patients du MAC présentaient une proportion plus faible de transplantations à partir de sang périphérique (13,3 % contre 93,3 % pour les patients du groupe RIC).

Les patients avec un conditionnement CIR n'ont pas été éligibles à un conditionnement MAC pour les raisons suivantes :

- âge supérieur ou égal à 50 ans pour 43,3 % des patients du groupe RIC,
- présence d'une dysfonction d'organe ou d'une infection active pour 56,7 % des patients.

Critères de jugement

Les critères de jugement de l'étude étaient :

- La survie globale (SG) ;
- La survie sans maladie (SSM) ;
- La mortalité sans rechute (MSR) ;
- L'incidence des rechutes (IR).

Aucun critère de jugement principal n'a été pré-spécifié, et aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisé au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Les courbes de la survie globale et la survie sans maladie ont été tracées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre les 2 groupes avec le test de log-rank.

Des fonctions d'incidence cumulée ont été utilisées pour l'estimation des probabilités de d'IR et de MSR pour prendre en compte les événements concurrents. Le décès a été considéré comme un événement concurrent de la rechute, et la rechute comme un événement concurrent de la mortalité sans rechute. Les incidences cumulées des 2 groupes ont été comparées à l'aide du test de Gray.

Pour les analyses multivariées de la SG et la SSM, la signification pronostique des covariables a été évaluée à l'aide du modèle de Cox à risques proportionnels, en incluant les variables ayant une valeur $p < 0,10$ lors des analyses univariées. Les covariables ont été considérées comme significatives si elles étaient associées à une valeur $p < 0,05$ (bilatérale), déterminée par le test du rapport de vraisemblance.

Pour l'incidence de la rechute et la mortalité sans rechute, la signification pronostique des covariables a été évaluée à l'aide du modèle de Fine et Gray.

Dans ces modèles, la GvHD aiguë et chronique ont été considérées comme des covariables dépendantes du temps.

Les variables retenues pour les analyses multivariées étaient :

- l'âge du patient (<30 ans vs. 30–39 ans vs. ≥ 40 ans),
- le sexe du patient (homme vs. femme),
- le nombre de leucocytes (faible vs. élevé),
- le profil cytogénétique (défavorable vs. non défavorable),
- l'implication extra-médullaire (oui vs. non),
- rémission complète 1 (RC1) retardée (oui vs. non),
- le statut de la maladie au moment de la greffe (CR1 vs. CR2),
- le statut MRD au moment de la greffe (ALL Ph-positive ; MMR vs. CMR4.5 vs. réduction de < 3 à 2 logs vs. réduction de < 2 logs),
- le score de performance de Karnofsky (≥ 80 % vs. < 80 %),
- le type de donneur,
- la source de CSH (moelle osseuse vs. sang périphérique),

- la concordance entre le sexe du donneur et du receveur (combinaison femme-homme vs. les autres combinaisons),
- le délai avant la transplantation (<150 jours vs. ≥150 jours),
- la survenue d'une GvHD aiguë (oui vs. non),
- la survenue d'une GvHD chronique (oui vs. non).

Résultats des analyses

Le suivi médian était de 67 mois (intervalle, 32-148 mois) pour les patients avec un conditionnement CIR et de 79 mois (intervalle, 32-148 mois) pour les patients avec un conditionnement MAC.

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Résultats des estimations univariées et multivariées des groupes RIC vs MAC de l'étude de Eom et al., 2013

Critère de jugement	RIC (N = 60 patients)	MAC (N = 120 patients)
Critère n°1 : survie globale		
Taux de survie à 5 ans	54,5 %	58,0 %
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	1,38 [0,82 ; 2,32]	
Critère n°2 : survie sans maladie		
Taux de survie sans maladie à 5 ans	50,8 %	54,9 %
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	1,53 [0,92 ; 2,53]	
Critère n°3 : mortalité sans rechute		
Incidence cumulée de décès sans rechute à 5 ans	21,2 %	24,3 %
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,68 [0,30 ; 1,62]	
Critère n°4 : incidence des rechutes		
Incidence des rechutes à 5 ans	34,2 %	26,4 %
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	2.07 [1.13 ; 3.81]	

3.2.4 Etude identifiée de la littérature : Shimoni et al., 2007

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, réalisée en Israël chez des patients atteints d'hémopathies malignes, ayant reçu une allo-GCSH après un conditionnement CIR par l'association fludarabine + busulfan ou fludarabine + melphalan.

Les patients ont été inclus dans l'étude s'ils étaient à haut risque de mortalité sans rechute avec un conditionnement myéloablatif (MAC) en raison :

- de leur âge avancé (plus de 55 ans pour une allo-GCSH à partir d'un frère/sœur HLA-compatible et plus de 50 ans pour une allo-GCSH à partir d'un donneur non apparenté ou non compatible),
- d'une thérapie antérieure extensive (y compris trois lignes ou plus de chimiothérapie préalable ou une auto-GCSH antérieure),
- d'un dysfonctionnement d'organes,
- d'une infection fongique récente,
- ou d'un mauvais état général.

Les patients traités par un conditionnement CIR tout en étant éligibles pour un conditionnement myéloablatif standard, comme les jeunes patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), n'ont pas été inclus dans cette étude.

Traitements reçus

Un total de 151 patients a été inclus :

- Groupe FB (n = 72 patients) : fludarabine (30 mg/m², du jour -6 au jour -2 avant la greffe) en association à du busulfan par voie intraveineuse (3,2 mg/kg par jour, du jour -4 au jour -3 avant la greffe) ;
- Groupe FM (n = 79 patients) : fludarabine (30 mg/m², du jour -6 au jour -2 avant la greffe) en association à du melphalan (50 à 70 mg/m², du jour -4 au jour -3 avant la greffe).

La prophylaxie de la GVHD était identique pour les deux protocoles.

Population de l'étude

Tous les patients ont été considérés non éligibles à un conditionnement MAC en raison :

- de leur âge avancé (55 % des patients),
- d'un traitement antérieur extensive (59 % des patients),
- d'une auto-GCSH antérieure (49 % des patients),
- d'un dysfonctionnement d'organe ou d'une infection fongique récente (9 % des patients),
- et d'un mauvais état général (5 % des patients).

Par rapport aux patients du groupe FB, les patients du groupe FM étaient plus jeunes (médiane d'âge de 51 ans dans le groupe FM versus 56 ans dans le groupe FB) et plus susceptibles de recevoir une greffe de CSH à partir d'un donneur apparenté frère ou sœur (70 % dans le groupe FM versus 49 % dans le groupe FB).

Les patients atteints de LAM et de myélodysplasie étaient plus susceptibles de recevoir le protocole FB, tandis que les patients atteints de myélome multiple étaient plus susceptibles de recevoir le protocole FM.

Tableau 7 : Répartition des pathologies malignes traitées par une allo-GCSH dans l'étude de Shimoni et al., 2007

Critère de jugement	FB (N = 72 patients)	FM (N = 79 patients)
Hémopathie maligne		
Leucémie aigüe myéloïde	47 %	9 %
Myélodysplasie	10 %	0 %
Leucémie myéloïde chronique	6 %	4 %
Myélome multiple	7 %	40 %
Lymphome non hodgkinien	17 %	24 %
Maladie de hodgkin	8 %	4 %
Leucémie lymphoïde chronique	3 %	8 %
Leucémie aiguë lymphoïde	0 %	8 %
Hémoglobinurie nocturne paroxystique	3 %	0 %

Critères de jugement

Les principaux critères de jugement étaient la toxicité et la mortalité liées au traitement ainsi que l'incidence et la gravité de la GVHD.

La survie globale et l'incidence des rechutes ont été considérés comme des critères de jugement secondaire. La survie globale était définie comme la durée entre l'allo-GCSH et le décès ou le dernier suivi.

Aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Les courbes de la survie globale ont été tracées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

Des fonctions d'incidence cumulée ont été utilisées pour l'estimation de l'incidence des rechutes, de la mortalité sans rechute et de l'incidence des GvHD pour prendre en compte les événements concurrents. La rechute a été considérée comme un événement concurrent à la GvHD. Les décès liés à la GVHD et à la toxicité ont été considérés comme des événements concurrents de la mortalité sans rechute.

Des analyses multivariées ont été effectuées à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels

Résultats des analyses

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Résultats des estimations univariées et multivariées du groupe FM vs FB dans l'étude de Shimoni et al., 2007

Critère de jugement	FB (N = 72 patients)	FM (N = 79 patients)
Critère n°1 : mortalité sans rechute		
Incidence cumulée des décès sans rechute à 2 ans [IC95%]	16 % [9 ; 27]	40 % [30 ; 53]
Estimation ajustée HR [IC95%]	2,5 [1,2 ; 4,9]	
Critère n°2 : Survie globale		
Taux de survie globale à 2 ans [IC95%]	41 % [27 ; 55]	28 % [17 ; 40]
Estimation ajustée HR [IC95%]	1,3 [0,8 ; 1,9]	

3.2.5 Etude identifiée de la littérature : Eapen et al., 2018

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective conduite entre 2009 et 2014 chez des patients adultes atteint d'une LAM en réémission ou d'un syndrome myélodysplasique, ayant reçu une allo-GCSH, après un conditionnement MAC ou CIR, avec l'une des associations suivantes :

- fludarabine + des dose élevés de busulfan, avec ou sans sérum antilymphocytaire (conditionnement MAC),
- cyclophosphamide + des doses élevés de busulfan (conditionnement MAC),
- fludarabine + des dose faibles de busulfan, avec ou sans sérum antilymphocytaire (conditionnement CIR),
- fludarabine + melphalan, avec ou sans sérum antilymphocytaire (conditionnement CIR).

Tous les patients de l'étude ont reçu une prophylaxie contre la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) avec un inhibiteur de la calcineurine.

Traitements reçus

Un total de 2209 patients a été inclus :

- Groupe Flu/Bu4 (n = 477 patients) : fludarabine associée à du busulfan.
- Groupe Flu/Bu4 + ATG (n = 276 patients) : fludarabine associée à du busulfan et à du sérum antilymphocytaire.
- Bu4/Cy (n = 518 patients) : cyclophosphamide avec une dose de busulfan allant de 10 à 13 mg/kg par voie intraveineuse ou de 16 à 18 mg par voie orale.
- Flu/Bu2 (n = 405 patients) : fludarabine avec une dose de busulfan allant de 4 à 7 mg/kg par voie intraveineuse ou de 5 à 8 mg/kg par voie orale.
- Flu/Bu2 + ATG (n = 263 patients) : fludarabine avec une dose de busulfan allant de 4 à 7 mg/kg par voie intraveineuse ou de 5 à 8 mg/kg par voie orale, en association à du sérum antilymphocytaire.
- Flu/Mel (n = 198 patients) : fludarabine avec une dose de melphalan allant de 100 à 140 mg/m² par voie intraveineuse.
- Flu/Mel + ATG (n = 72 patients) : fludarabine avec une dose de melphalan allant de 100 à 140 mg/m² par voie intraveineuse, en association à du sérum antilymphocytaire.

Les protocoles Flu/Bu4, Flu/Bu4 + ATG et Bu4/Cy sont des conditionnements MAC qui ne correspondent pas à l'indication visée dans cette demande de remboursement. Par conséquent, les résultats sur ces groupes ne seront pas présentés.

Dans les groupes Flu/Bu2 et Flu/Bu2 + ATG, la proportion de patients traités par du busulfan par voie orale n'a pas été précisée, le busulfan par voie orale n'ayant pas été retenu comme un comparateur cliniquement pertinent (SMRi). La posologie de busulfan par voie intraveineuse dans ces deux groupes (4 à 7 mg/kg) est inférieure à la posologie autorisée par les RCP pour les spécialités à base de busulfan utilisées dans le cadre d'une allogreffe de CSH chez l'adulte, qui est de 3,2 mg/kg pendant 2 ou 3 jours consécutifs, soit une dose totale de 6,4 à 9,6 mg/kg.

Population de l'étude

Par rapport aux patients ayant reçu un conditionnement MAC, les patients ayant reçu un conditionnement CIR étaient :

- plus âgés ;
- plus susceptibles d'être séropositifs pour le cytomégalovirus ;
- plus susceptibles d'avoir des scores de performance ≤ 80 % ;
- plus susceptibles d'être atteints d'une myélodysplasie et moins susceptibles d'être atteints d'une LAM ;
- plus susceptibles de recevoir une greffe de CSH d'un donneur non apparenté présentant une incompatibilité d'allèles ;
- plus susceptible d'avoir reçu une allo-GCSH plus récemment dans le temps.

Les autres caractéristiques étaient comparables entre les différents groupes.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients de l'étude de Eapen et al., 2018, non numériquement comparables entre les différents groupes de traitement

Critère de jugement	Flu/Bu2 (N = 477 patients)	Flu/Bu2 + ATG (N = 276 patients)	Bu4/Cy (N = 518 patients)	Flu/Bu2 (N = 405 patients)	Flu/Bu2 + ATG (N = 263 patients)	Flu/Mel (N = 198 patients)	Flu/Mel + ATG (N = 72 patients)
Âge							
Médiane (années)	56	56	51	63	63	63	64
Statut cytomégalovirus							
Négatif (%)	37	36	41	42	27	33	24
Positif (%)	61	63	58	58	73	67	76
Non rapporté (%)	2	1	<1	<1	<1	0	0
Score de performance							
90 – 90 (%)	62	66	66	48	54	48	60
≤ 80 (%)	36	32	34	51	46	51	40
Non rapporté (%)	2	2	0	1	<1	1	0
Pathologie							
LAM	60	58	70	44	54	48	47
Myélodysplasie	40	42	30	56	46	52	53
Donneur							
Donneur frère ou sœur HLA-compatible (%)	48	8	44	44	14	42	6
Donneur non apparenté HLA-compatible (%)	47	74	49	47	76	46	54
Donneur non apparenté présentant une incompatibilité HLA (%)	5	18	7	9	10	12	40
Année de la greffe							
2009 – 2011	46	51	53	25	46	26	21
2012 – 2014	54	49	47	75	54	74	79

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans rechute (SSR). La rechute et le décès toutes causes confondues étaient considérés comme des événements (échecs du traitement). La rechute était définie comme la récurrence de la maladie (morphologique, cytogénétique ou moléculaire).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- l'incidence cumulée de GvHD aiguë de grades II-IV et de GvHD chronique ;
- l'incidence cumulée des rechutes (IR) ;
- l'incidence cumulée de la mortalité sans rechute (MSR) : définie comme un décès sans rechute ;
- la survie globale (SG) : la mortalité globale était définie comme le décès toutes causes confondues ;

- l'incidence cumulée de l'échec de la greffe.

Le critère de jugement principal a été analysé selon les mêmes modalités que les critères de jugement secondaires et aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Des fonctions d'incidence cumulée ont été utilisées pour estimer les probabilités de GvHD aiguë et chronique, ainsi que l'échec de la greffe, afin de tenir compte des risques compétitifs.

Des modèles de régression de Cox ont été utilisés pour évaluer l'impact du protocole de conditionnement de l'allo-GCSH sur l'échec de la greffe, la mortalité globale, la mortalité sans rechute, la rechute, ainsi que sur les GVHD aiguës et chroniques.

Les effets du protocole de conditionnement sur les risques de mortalité sans rechute, de survie globale, de mortalité sans rechute et de rechute, ont été estimés à l'aide des modèles de régression multivariés de Cox. Les variables utilisées pour l'ajustement étaient :

- âge et le sexe du patient,
- le statut sérologique pour le cytomégalovirus (CMV),
- l'indice de comorbidité HCT (HCT-CI),
- le score de performance,
- la maladie (LAM vs myélodysplasie),
- l'indice de risque de la maladie (composé de la maladie, du statut de la maladie et du risque cytogénétique),
- le type de donneur,
- le type de greffe,
- et la période de transplantation.

Les variables dont la valeur p était inférieure ou égale à 0,01 ont été incluses dans le modèle multivarié final. L'effet du centre de transplantation sur la survie a été testé à l'aide d'un modèle de fragilité.

Résultats des analyses

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Résultats des analyses univariées et multivariées des groupes Flu/Mel + ATG, Flu/Bu2 et Flu/Bu2+ATG vs le groupe Flu/Mel de l'étude de Eapen et al., 2018

	Flu/Mel (N = 198 patients)	Flu/Mel + ATG (N = 72 patients)	Flu/Bu2 (N = 405 patients)	Flu/Bu2 + ATG (N = 263 patients)
Critère n°1 : survie sans rechute				
Probabilité de survie sans rechute à 3 ans - ajusté [IC95%]	52 % [45 ; 59]	44 % [33 ; 55]	38 % [33 ; 43]	31 % [26 ; 37]
Critère n°2 : Survie globale				
Probabilité de survie à 3 ans - ajusté [IC95%]	57 % [50 ; 64]	46 % [34 ; 57]	47 % [42 ; 52]	41 % [35 ; 47]
Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC95%]	1	1,49 [1,03 ; 2,14]	1,23 [0,97 ; 1,56]	1,40 [1,08 ; 1,80]
Critère n°3 : Mortalité sans rechute				
Incidence cumulée de la mortalité sans rechute à 3 ans - ajusté [IC95%]	27 % [21 ; 34]	27 % [18 ; 37]	18 % [14 ; 22]	18 % [18 ; 24]

Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC95%]	1	1,04 [0,65 ; 1,67]	0,63 [0,45 ; 0,88]	0,64 [0,43 ; 0,94]
Critère n°4 : rechutes				
Incidence cumulée des rechutes à 3 ans - ajusté [IC95%]	22 % [16 ; 28]	28 % [17 ; 41]	46 % [41 ; 51]	56 % [49 ; 62]
Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC95%]	1	1,39 [0,79 ; 2,47]	2,32 [1,67 ; 3,33]	2,95 [2,07 ; 4,19]
Critère n°5 : échecs de la greffe				
Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC95%]	1	1,25 [0,85 ; 1,79]	1,33 [1,06 ; 1,69]	1,52 [1,20 ; 1,94]

3.2.6 Lucchini et al., 2017

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective conduite chez des enfants, qui a comparé trois protocoles de conditionnement myéloablatifs (MAC) :

- une association de busulfan avec du cyclophosphamide et du melphalan,
- une association de busulfan avec du cyclophosphamide,
- ou une ICT associée au cyclophosphamide.

Cette étude a porté sur une cohorte de 631 enfants âgés de plus de 2 ans et de moins de 18 ans, atteints d'une LAM en RC1 et ayant reçu une allogreffe de CSH d'un frère ou d'une sœur compatible ou d'un donneur non apparenté entre 2000 et 2010. L'étude a évalué les protocoles en termes de survie sans maladie (SSM), de survie globale (SG), d'incidence des rechutes (IR), de mortalité sans rechute (MSR) à 5 ans et de l'incidence de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique. Les données ont été rapportées par 204 centres participants au registre EBMT.

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient exclus de l'étude :

- les patients âgés de moins de 2 ans, car ils étaient principalement conditionnés sans ICT ;
- les patients ayant reçu une CSH provenant de sang de cordon ombilical ;
- les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique de sous-type FAB M3 (leucémie promyélocytaire aiguë) ou de leucémie juvénile myélomonocytaire.

Traitements reçus

Un total de 631 patients a été inclus :

- Groupe BuCyMel (n = 133 patients) : une dose médiane de 16mg/kg (intervalle, 10 mg/kg à 20 mg/kg) de busulfan avec 120 mg/kg de cyclophosphamide et 140 mg/m² de melphalan :
 - 71 % des patients ont été traités par busulfan par voie orale ;
 - 12 % des patients ont été traités par busulfan par voie intraveineuse ;
 - 17 % des patients avaient des données manquantes concernant la voie d'administration du busulfan.
- Groupe BuCy (n = 389 patients) : une dose médiane de 16mg/kg (intervalle, 8 mg/kg à 23 mg/kg) de busulfan avec 120 ou 200 mg/kg de cyclophosphamide :
 - 27 % des patients ont été traités par busulfan par voie orale ;

- 34 % des patients ont été traités par busulfan par voie intraveineuse ;
- 39 % des patients avaient des données manquantes concernant la voie d'administration du busulfan
- Groupe TBICy (n = 109 patients) : cyclophosphamide 120 mg/kg avec une ICT selon un schéma hyperfractionné (7 à 14,4 Gy, dose médiane 12).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les trois groupes à l'exception de :

- Les patients ayant reçu une ICT (groupe TBICy) avaient un âge plus avancé, avec une médiane d'âge de 14,8 (intervalle de 2,1 à 17,9 ans) contre 11,2 ans (intervalle de 2 à 18 ans) pour le groupe BuCy et 9,8 ans (intervalle de 2,1 à 17,9 ans) pour le groupe BuCyMel ;
- les patients du groupe TBICy ont reçu leur allogreffe de CSH plus tôt que les patients des groupes BuCy et BuCyMel ;
- les patients du groupe BuCyMel ont un délai médian entre le diagnostic et l'allogreffe de CSH plus élevé, avec un délai médian de 5,3 mois (intervalle de 1,8 à 50,1 mois) contre 4,7 mois (intervalle de 2 à 20,5 mois) pour le groupe TBICy et 4,8 mois (intervalle de 0,8 à 66,6 mois) pour le groupe BuCy.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux de l'étude étaient :

- la survie sans leucémie (SSL) à 5 ans : définie comme le délai entre la date de l'allogreffe de CSH et la date de la rechute de la leucémie ou du décès, quel que soit l'événement survenant le premier ;
- la survie globale (SG) à 5 ans : définie comme le délai entre la date de l'allogreffe de CSH et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient :

- l'incidence cumulée de la GvHD aiguë et chronique ;
- l'incidence cumulée des rechutes (IR) ;
- l'incidence cumulée de la mortalité sans rechute (MSR) : définie comme tout décès survenant en rémission complète.

Les critères de jugement principaux ont été analysés selon les mêmes modalités que les critères de jugement secondaires et aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée, au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

Les probabilités de SG et de SSM ont été estimées à l'aide des estimateurs de Kaplan-Meier et comparées entre les groupes à l'aide du test du log-rank.

Les incidences cumulées de rechute et de la mortalité sans rechute ont été estimées en tenant compte des risques concurrents et comparées par un test de Gray.

Les analyses multivariées de la rechute, la SSM et de la SG ont été réalisées à l'aide du modèle des risques proportionnels de Cox, les variables suivantes ont été prises en compte :

- l'âge au moment de la transplantation,
- le type de donneur (frère ou sœur ou non apparenté),
- le temps écoulé entre le diagnostic et la greffe,

- la source de cellules souches,
- la présence de GvHD (oui vs non)
- l'année de la transplantation.

Résultats de l'étude :

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Résultats des analyses univariées et multivariées de BuCyMI vs TBICy et BuCy dans l'étude de Lucchini et al., 2017

Critère de jugement	TBICy (N = 109 patients)	BuCy (N = 389 patients)	BuCyMel (N = 133 patients)
Critère n°1 : mortalité sans rechute			
Incidence cumulée de décès sans rechute à 5 ans [IC _{95%}]	8,1 [3,7 ; 14,7]	10,5 [7,4 ; 14,1]	10,8 [6,2 ; 16,8]
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	1,22 [0,45 ; 3,32]		
Critère n°2 : Incidence des rechutes			
Incidence cumulée des rechutes à 5 ans [IC _{95%}]	30 [21,4 ; 39]	31,5 [26,5 ; 36,7]	14,7 [9,2 ; 21,5]
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,44 [0,25 ; 0,8]		
Critère n°3 : Survie sans leucémie			
Taux de survie sans leucémie à 5 ans [IC _{95%}]	61,9 [53,1 ; 72,2]	58 [52,8 ; 63,7]	74,5 [67,3 ; 82,4]
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,57 [0,35 ; 0,94]		
Critère n°4 : survie globale			
Taux de survie à 5 ans [IC _{95%}]	64,5 [55,6 ; 74,9]	64 [58,7 ; 67,9]	76,6 [69,6 ; 84,4]
Estimation ajustée HR [IC _{95%}]	0,61 [0,36 ; 1,03]		

La publication de l'étude ne mentionne aucune analyse portant exclusivement sur les patients traités par busulfan par voie intraveineuse.

3.2.7 Kato et al., 2015

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée au Japon sur les données du registre national de la JSHCT. L'étude a évalué cinq protocoles de conditionnement myéloablatif (MAC) associés à l'irradiation corporelle totale (ICT) :

- cyclophosphamide,
- melphalan,
- cyclophosphamide + étoposide,
- cyclophosphamide + cytarabine (AraC),
- ou d'autres protocoles (melphalan + étoposide, cyclophosphamide + fludarabine, fludarabine).

L'étude a été conduite sur une cohorte de 767 enfants atteints d'une LAL en RC1 ou en RC2 et ayant reçu une allogreffe de CSH d'un frère ou d'une sœur compatible, ou d'un donneur non apparenté. L'étude a évalué ces protocoles en termes de survie sans événement (SSE), de survie globale (SG), de

prise de la greffe, d'incidence de la rechute, d'incidence de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique, et de mortalité sans rechute (MSR).

Les critères de sélection de la population étaient les suivants :

- patients diagnostiqués avec une LAL,
- patients âgés de 15 ans ou moins au moment de la greffe,
- greffe de CSH allogénique réalisée lors de la première ou de la deuxième rémission complète (RC1 ou RC2),
- conditionnement myéloablatif par une dose de 12 Gy d'ICT,
- aucune allogreffe de CSH antérieure,
- greffe réalisée entre 2000 et 2012.

Traitements reçus

Un total de 631 patients a été inclus, tous ont reçu une dose de 12 Gy d'ICT, en plus des protocoles suivants :

- Groupe CY (n = 74 patients) : cyclophosphamide ;
- Groupe CY+VP16 (n = 408 patients) : cyclophosphamide + étoposide. Une dose d'étoposide de 30 mg/kg ou 60 mg/kg a été administrée, associée au cyclophosphamide ;
- Groupe CY+AraC (n = 73 patients) : cyclophosphamide + cytarabine. La posologie de la cytarabine n'est pas précisée dans la publication de l'étude.
- ➔ Dans ces trois groupes, la majorité des patients ont reçu une dose de cyclophosphamide comprise entre 101 et 140 mg/kg, tandis qu'un nombre réduit, bien que non précisé, a reçu une dose supérieure à 140 mg/kg ou inférieure à 100 mg/kg. Dans les groupes CY et CY+VP16, 94,2 % des patients ont reçu une dose de cyclophosphamide de 120 mg/kg. Parmi les trois groupes, 5,2 % des patients ont reçu une dose inférieure à 100 mg/kg, ce qui est en-deçà de la posologie recommandée dans les RCP pour la cyclophosphamide utilisée dans le cadre d'une allogreffe de CSH chez l'enfant, qui est de 120 à 200 mg/kg.
- Groupe L-PAM (n = 139 patients) : 52,5 % des patients ont été traités par une dose de melphalan de 180 mg/m² et 32,4 % ont reçu une dose supérieure ou égale à 200 mg/m², les autres patients ont reçu une dose allant de 101 à 140 mg/m².
- ➔ 32,4 % des patients ont reçu une dose de melphalan supérieure à la posologie autorisée par les RCP pour les spécialités à base de melphalan utilisées dans le cadre d'une allogreffe de CSH chez l'enfant, qui est de 200 mg/m².
- Autres (n = 73 patients) : melphalan + étoposide ou cyclophosphamide + fludarabine ou fludarabine.

Population de l'étude

Les caractéristiques des patients ayant présenté une différence entre les trois groupes étaient les suivantes :

- le risque cytogénétique (plus de patients à haut risque dans les groupes CY+VP16 et autres),
- le statut de la maladie au moment de la greffe (plus de patients transplantés en RC2 dans les groupes L-PAM et CY+AraC),
- la source de cellules souches.

Critères de jugement

Les critères de jugement de l'étude étaient :

- la survie globale (SG) à 5 ans ;
- la survie sans événement (SSE) à 5 ans : définie comme le délai entre la date de la greffe de CSH et l'échec du traitement (rechute, décès ou diagnostic de cancer secondaire), ou jusqu'au dernier jour d'observation, lorsque le patient a été confirmé en vie ;
- la probabilité de prise de la greffe ;
- l'incidence cumulée de la GvHD aiguë et chronique (GvHD) ;
- l'incidence cumulée des rechutes (IR) ;
- l'incidence cumulée de la mortalité sans rechute (MSR).

Aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée au vu de la multiplicité des analyses, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

La probabilité de SG a été estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier.

L'analyse univariée de l'EFS a été effectuée à l'aide du test du log-rank.

Les courbes d'incidence cumulée de la rechute, de la mortalité sans rechute et la GvHD aiguë et chronique ont été estimées en tenant compte des risques concurrents, les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test de Gray.

Les auteurs ont également comparé les résultats des groupes L-PAM et CY-VP16, en se limitant aux patients ayant reçu 200 mg/m² (± 10 %) de melphalan pour le groupe L-PAM et 120 mg/m² (±10 %) de cyclophosphamide pour le groupe CY. Il s'agit d'une analyse post hoc incluant des patients ayant reçu une dose de melphalan supérieure ou égale à 200 mg/m², les résultats ne seront pas présentés.

Résultats de l'étude

La durée médiane de suivi des patients survivants après l'allogreffe de CSH était de 5,1 ans.

Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 12 :

Tableau 12 : Résultats des analyses univariées et multivariées de l'étude de Kato et al., 2015

Critère de jugement	CY (N = 74 patients)	L-PAM (N = 139 patients)	CY+VP16 (N = 408 patients)	CY+AraC (N = 73 patients)	Autres (N = 73 patients)
Critère n°1 : survie sans événements					
Survie sans événements à 5 ans (%) ± erreur standard	62,2 ± 5,8	71,4 ± 1,1	67,6 ± 2,4	52,6 ± 5,9	59,1 ± 6,1
Estimation ajustée vs le groupe CY HR [IC _{95%}]	1	0,69 [0,42 ; 1,13]	0,94 [0,62 ; 1,43]	1,26 [0,76 ; 2,09]	1,29 [0,76 ; 2,09]
Critère n°2 : mortalité sans rechute					
Incidence cumulée de la mortalité sans rechute à 5 ans (%) ± erreur standard	7,3 ± 3,2	14,0 ± 3,1	9,0 ± 3,2	21,0 ± 4,9	23,9 ± 5,9
Critère n°3 : incidence des rechutes					
Incidence cumulée des rechutes à 5 ans (%) ± erreur standard	30,5 ± 5,5	14,6 ± 3,1	23,4 ± 2,2	26,4 ± 5,2	17,0 ± 4,9

La publication de l'étude n'a pas fourni les taux de survie globale à 5 ans.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance soumises par le laboratoire reposent sur les mêmes études issues de la littérature, utilisées pour soutenir l'efficacité des protocoles de conditionnement à base de melphalan. Dans l'ensemble, les effets indésirables prédominants rapportés dans ces publications concernent principalement la GvHD et les causes de mortalité non liées à la rechute de la maladie.

Les données de tolérance des deux études de Shimoni et al., 2007 et de Eapen et al., 2018 identifiées de l'EBMT Handbook seront également présentés.

Baron et al., 2015 :

Trois échecs de greffe se sont produits dans le groupe fludarabine + busulfan (FB) et aucun dans le groupe fludarabine + melphalan (FM).

Les proportions de patients ayant présenté une GvHD aiguë de grade I, II, III ou IV dans les groupes FB et FM ont été respectivement de 12 % versus 14 %, 14 % versus 16 %, 5 % versus 7 % et 4 % versus 3 %.

L'incidence cumulée de la GvHD chronique à 2 ans a été de 54 % ± 4 % dans le groupe FB et de 48 % ± 4 % dans le groupe FM.

Kawamura et al., 2017 :

L'incidence cumulée de GvHD aiguë de grade II à IV à 100 jours a été de 39,4 % dans le groupe FM140, contre 29,9 % dans le groupe FB2 et 36,9 % dans le groupe FB4.

L'incidence cumulée de GvHD aiguë de grade III à IV à 100 jours a été de 15,0 % dans le groupe FM140, contre 9,2 % dans le groupe FB2 et 12,5 % dans le groupe FB4.

Tableau 13 : Estimation ajustée de l'effet du groupe FM140 vs FB2 sur l'incidence cumulée de GvHD aiguë et chronique dans l'étude de Kawamura et al., 2017

Critère de jugement	FM140 (N = 423)	FB2 (N = 263)
Critère n°1 : GvHD aiguë de grade II à IV		
Estimation ajustée HR [IC95%]	1,58 [1,24 ; 2,03]	
Critère n°2 : GvHD aiguë de grade III à IV		
Estimation ajustée HR [IC95%]	2,08 [1,36 ; 3,20]	
Critère n°3 : GvHD chronique		
Estimation ajustée HR [IC95%]	1,32 [0,95 ; 1,81]	

Eom et al., 2013 :

Au total, 39 patients (21,7 %) sont décédés d'une cause autre que la leucémie, correspondant à 18,3 % dans le groupe RIC (fludarabine + melphalan) et 23,3 % dans le groupe MAC (cyclophosphamide + ICT). Les principales causes de mortalité non liée à la rechute de la maladie ont été les suivantes :

- infections : 5 % dans le groupe RIC, contre 7,5 % dans le groupe MAC,
- GvHD chronique : 6,7 % dans le groupe RIC, contre 5 % dans le groupe MAC,
- GvHD aiguë : 5 % dans le groupe RIC, contre 4,2 % dans le groupe MAC,
- défaillance d'organes : 1,7 % dans le groupe RIC, contre 4,2 % dans le groupe MAC,
- hémorragie : aucun dans le groupe RIC, contre 2,5 % dans le groupe MAC.

L'incidence cumulée de GvHD aiguë à 100 jours a été de : 48,3 % dans le groupe RIC versus 51,7 % dans le groupe MAC.

L'incidence cumulée de GvHD chronique à 5 ans a été de : 56,7 % dans le groupe RIC versus 48,2 % dans le groupe MAC.

Shimoni et al., 2007 :

Les toxicités d'organe de grade ≥ 3 et les toxicités d'organe ayant conduit à un décès ont été numériquement plus fréquentes dans le groupe FM :

- incidence des toxicités d'organe de grade ≥ 3 : 53 % dans le groupe FM versus 31 % dans le groupe FB,
- incidence cumulée des toxicités d'organe ayant conduit à un décès : 23 % dans le groupe FM versus 10 % dans le groupe FB.

L'incidence cumulée des GvHD aiguës de grade II-IV et III-IV a été numériquement plus importante dans le groupe FM : respectivement 53 % et 42 % dans le groupe FM versus 33 % et 17 % dans le groupe FB.

L'incidence cumulée de GvHD chronique a été numériquement comparable entre les 2 groupes de traitement : 62 % dans le groupe FM versus 61 % dans le groupe FB.

L'incidence cumulée de décès induits par un GvHD a été numériquement plus élevée dans le groupe FM : 17 % dans le groupe FM versus 6 % dans le groupe FB.

Eapen et al., 2018 :

L'incidence cumulée de GvHD aigue de grade III à IV a été numériquement plus élevée chez les patients traités par l'association fludarabine + melphalan.

L'incidence cumulée de GvHD chronique a été numériquement plus faible lorsqu'un sérum antilymphocytaire a été associé au protocole de conditionnement.

Tableau 14 : Incidence de GvHD aiguë et chronique dans l'étude de Eapen et al., 2018

Critère de jugement	Flu/Bu2 (N = 405 patients)	Flu/Bu2 + ATG (N = 263 patients)	Flu/Mel (N = 198 patients)	Flu/Mel + ATG (N = 72 patients)
Critère n°1 : GvHD aiguë de grade III à IV				
Incidence cumulée à 6 mois [IC _{95%}]	16 [13 ; 20]	14 [10 ; 18]	19 [14 ; 25]	26 [16 ; 37]
Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC _{95%}]	0,79 [0,53 ; 1,19]	0,62 [0,69 ; 0,98]	1	1,15 [0,65 ; 2,05]

Critère n°2 : GvHD chronique

Incidence cumulée à 2 ans [IC _{95%}]	52 [47 ; 57]	44 [37 ; 50]	56 [49 ; 63]	31 [20 ; 43]
Analyse multivariée vs le groupe Flu/Mel HR [IC _{95%}]	0,80 [0,63 ; 1,01]	0,66 [0,50 ; 0,86]	1	0,48 [0,30 ; 0,77]

Lucchini et al., 2017 :

Il s'agit d'une étude menée en population pédiatrique.

Au total, 51 patients (8,0 %) sont décédés d'une cause autre que la rechute de leur maladie, correspondant à 9,8 % dans le groupe BuCyMel (busulfan + cyclophosphamide + melphalan), 7,7 % dans le groupe BuCy (busulfan + cyclophosphamide) et 7,3 % dans le groupe TBICy (cyclophosphamide + ICT).

Tableau 15 : Principales causes de mortalité non liée à la rechute de la maladie dans l'étude de Lucchini et al., 2017

Cause de mortalité sans rechute de la maladie	TBICy (N = 109 patients)	BuCy (N = 389 patients)	BuCyMel (N = 133 patients)	Total (N = 631)
Rejet de greffe	0	1 (0,2 %)	1 (0,7 %)	2 (0,3 %)
Hémorragie	0	0	1 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Maladie veino-occlusive	0	0	1 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Infection	6 (5,5 %)	6 (1,5 %)	6 (4,5 %)	18 (2,9 %)
Syndrome de pneumonie idiopathique	0	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)
GvHD	2 (1,8 %)	15 (3,9 %)	4 (3,0 %)	21 (3,3 %)
Toxicité cardiaque	0	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)
Autres causes	0	6 (1,5 %)	0	6 (1,0 %)
Total	8 (7,3 %)	30 (7,7 %)	13 (9,8 %)	51 (8,0 %)

Les incidences cumulées respectivement de GvHD aiguë de grade $\geq$ II, de GvHD aiguë de grade $\geq$ III et de GvHD chronique ont été les suivantes :

- 42,7 %, 17,6 % et 35,2 %, dans le groupe BuCyMel ;
- 29,3 %, 9,6 % et 25,8 %, dans le groupe BuCy ;
- 31,1 %, 6,8 % et 27,8 %, dans le groupe TBICy.

Kato et al., 2015 :

Il s'agit d'une étude conduite en population pédiatrique.

L'incidence ($\pm$ erreur standard) de GvHD aiguë de grade II-IV a été de $37,0 \pm 5,7$ % pour le groupe CY (Cyclophosphamide), $42,3 \pm 4,2$ % pour le groupe L-PAM (Melphalan), $42,4 \pm 2,5$ % pour le groupe CY+VP16 (Cyclophosphamide + étoposide), $38,4 \pm 5,7$ % pour le groupe CY+AraC (Cyclophosphamide + aracytine) et $45,2 \pm 5,9$ % pour le groupe autres.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des hématotoxicités et des toxicités gastro-intestinales, ainsi que des troubles du système immunitaire, considérés comme des conséquences attendues de la myélosuppression. Les infections, les maladies aiguës et chroniques du greffon contre l'hôte (GvHD) ont été signalées comme les principales causes de morbidité et de mortalité dans le cadre de l'allo-GCSH. L'insuffisance de la moelle osseuse, la stomatite,

l'inflammation des muqueuses, les hémorragies gastro-intestinales, la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'aménorrhée, les troubles ovariens et la ménopause prématurée ont également été couramment rapportés.

Le résumé des risques du PGR de PHELINUN (melphalan) (version 1.0, 16/11/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucun programme d'études n'a été communiqué..

4. Discussion

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes atteints d'une hémopathie maligne :

La demande d'inscription de PHELINUN (melphalan) dans cette indication repose sur les résultats de trois études observationnelles issues de la littérature ayant évalué une association de fludarabine et de melphalan par rapport à une association de fludarabine et de busulfan (études de Baron et al., 2015 et de Kawamura et al., 2017) ou à une association d'ICT et de cyclophosphamide (étude de Eom et al., 2013).

Les données d'efficacité et de tolérance des deux études de Shimoni et al., 2007 et de Eapen et al., 2018, identifiées du guide de l'EBMT, ont également été présentées.

L'étude de Eom et al., 2017 a été réalisée sur deux populations différentes en termes d'âge et de comorbidités, rendant les résultats difficilement comparables. Le comparateur de cette étude est un conditionnement myéloablatif (MAC) qui ne correspond pas à l'indication visée dans cette demande de remboursement.

Dans les études de Baron et al., 2015 et de Kawamura et al., 2017, selon les résultats des analyses multivariées :

- l'incidence cumulée de la mortalité sans rechute était numériquement plus élevée chez les patients ayant reçu l'association fludarabine + melphalan par rapport aux patients ayant reçu l'association fludarabine + busulfan ;

- l'incidence cumulée de la rechute était numériquement plus faible chez les patients ayant reçu l'association fludarabine + melphalan par rapport aux patients ayant reçu l'association fludarabine + busulfan ;
- la survie globale et la survie sans rechute de étaient comparables entre les patients ayant reçu l'association fludarabine + melphalan et ceux ayant reçu l'association fludarabine + busulfan.

Ces résultats suggèrent une diminution du risque de rechute et une augmentation du risque de mortalité sans rechute avec l'association fludarabine + busulfan. Les résultats des études de Shimoni et al., 2007 et de Eapen et al., 2018 viennent corroborer ces conclusions.

Par ailleurs :

- les résultats de l'étude de Shimoni et al., 2007 suggèrent que l'association fludarabine + busulfan est associée à une survie globale diminuée. Cependant, cette étude a été conduite sur deux populations différentes en termes d'hémopathies malignes, rendant les résultats difficilement interprétables ;
- les résultats des études de Baron et al., 2015, de kawamura et al., 2017, de Shimoni et al., 2007 et de Eapen et al., 2018 suggèrent que l'association fludarabine + melphalan est associée à une incidence accrue de GvHD aiguë ;
- les résultats de l'étude de Shimoni et al., 2007 suggèrent que l'association fludarabine + melphalan est associée à un risque accru de toxicité d'organe de grades ≥ 3 , de décès induits par une toxicité d'organe et de décès induits par une GvHD.

Cependant, ces études de faible niveau de preuve comportent des limites importantes et leur interprétation doit être réalisée avec prudence :

- un possible biais de sélection des patients ne peut pas être exclu en raison du caractère observationnel et rétrospectif de ces études et de l'absence de randomisation ;
- en raison de la nature observationnelle et rétrospective de ces études, il n'est pas clair si les visites de suivi ont été réalisées à des délais pré-spécifiés, comparables entre les groupes de traitement, dans le temps et entre les différents centres hospitaliers dont sont issues les données de ces études, un possible biais de devancement (*lead time bias*) ne peut donc être exclu sur les critères suivants : survie sans événement, survie sans rechute de la maladie et incidence de la rechute ;
- l'absence de gestion du risque alpha au vu de la multiplicité des analyses (multiples critères de jugements, analyses univariées et multivariées et analyses en sous-groupes) conduit à un risque de résultats faussement positifs, **les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs** ;
- aucune précision sur les autres traitements concomitants des patients de ces études n'a été fournie ;
- les choix des covariables d'ajustement n'ont pas été expliqués, il n'est pas garanti que la liste des covariables utilisées dans les analyses multivariées soit exhaustive, conduisant à un biais de confusion résiduel ;
- les facteurs pronostiques pourraient différer entre les groupes de traitement malgré la correction dans les analyses multivariées qui ont de plus ignoré la possibilité d'interaction entre ces facteurs.

Par ailleurs, il convient de noter que :

- le dossier de la demande ne fait état d'aucune revue systématique de la littérature, ce qui pourrait conduire à un biais de sélection des sources utilisées pour soutenir l'efficacité et la tolérance du melphalan dans cette indication ;
- ces études ont inclus des patients atteints des hémopathies malignes suivantes : LAM, LAL et SMD. Leurs résultats ne peuvent pas être généralisés à toutes les hémopathies malignes, ni à tous les stades des hémopathies malignes. Ainsi, la transposabilité des populations d'analyse à celle de l'indication évaluée est discutable ;
- l'étude de Kawamura et al., 2015 ayant été réalisée au Japon et l'étude de Eom et al., 2017 en Corée du Sud, la transposition des résultats de ces deux études aux patients Français ne peut donc pas être assurée ;
- le comparateur utilisé dans l'étude de Baron et al., 2015 n'est pas pertinent (62,8 % des patients ont reçu un traitement de conditionnement à base de busulfan par voie orale) ; pour rappel, la CT a attribué un SMRI à la forme orale de busulfan ;
- les patients de ces études ont reçu des traitements hétérogènes, notamment en ce qui concerne la voie d'administration de busulfan, les doses administrées, ainsi que les traitements immunosuppresseurs de la prophylaxie de la GvHD (cyclosporine, tacrolimus, déplétion des cellules T in vivo) ;
- aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

A noter que l'association melphalan - fludarabine est utilisée en pratique clinique depuis plusieurs décennies dans des protocoles de conditionnement CIR avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques soulevés, l'impact supplémentaire de PHELINUN (melphalan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement Myéloablatif (MAC) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les patients pédiatriques atteints d'hémopathies malignes :

La demande d'inscription dans cette indication repose sur les résultats de deux études observationnelles rétrospectives issues de la littérature.

L'étude de Lucchini et al., 2017 a évalué trois protocoles de conditionnement myéloablatifs (MAC) : une association de busulfan avec du cyclophosphamide et du melphalan (BuCyMel), une association de busulfan avec du cyclophosphamide (BuCy), ou une ICT associée au cyclophosphamide (TBICy). Par rapports aux patients des groupes TBICy et BuCy, les patients traités par melphalan (groupe BuCyMel) présentaient :

- une incidence de la rechute à 5 ans numériquement plus faible,
- une survie sans leucémie à 5 ans et une survie globale à 5 ans numériquement plus élevées,
- et une mortalité sans rechute comparable.

L'étude de Kato et al., 2015 a comparé 5 protocoles de conditionnement myéloablatifs (MAC), composés : cyclophosphamide, melphalan, cyclophosphamide + étoposide, cyclophosphamide + AraC ou autres (melphalan + étoposide, cyclophosphamide + fludarabine, fludarabine), tous ajoutés à l'ICT. Par rapport aux patients des autres groupes, il a été observé chez les patients traités par du melphalan + ICT (groupe L-PAM) :

- une survie sans événement à 5 ans numériquement plus élevée et une incidence cumulée de la rechute numériquement plus faible ;

- une mortalité sans rechute à 5 ans comparable.

Les résultats de l'étude de Lucchini et al., 2017 suggèrent que l'association BuCyMel est associée à une incidence accrue de GvHD aiguë de grades ≥ 2 (42,7 %, versus 29,3 % dans le groupe BuCy et 31,1 % dans le groupe TBICy), de GvHD aiguë de grades ≥ 3 (17,6 %, versus 9,6 % dans le groupe BuCy et 6,8 % dans le groupe TBICy) et de GvHD chronique (35,2 %, versus 25,8 % dans le groupe BuCy et 27,8 % dans le groupe TBICy).

Cependant, ces études de faible niveau de preuve comportent des limites importantes, et leur interprétation doit être réalisée avec prudence :

- un possible biais de sélection des patients ne peut pas être exclu en raison du caractère observationnel et rétrospectif des études et l'absence de randomisation ;
- en raison de la nature observationnelle et rétrospective des études, il n'est pas clair si les visites de suivi ont été réalisées à des délais pré-spécifiés, comparables entre les groupes de traitement, dans le temps et entre les différents centres hospitaliers dont sont issues les données de ces études, un possible biais de devancement (lead time bias) ne peut donc être exclu sur les critères suivants : survie sans événement, survie sans rechute de la maladie et incidence de la rechute ;
- l'absence de gestion du risque alpha au vu de la multiplicité des analyses (multiples critères de jugements, analyses univariées et multivariées et analyses en sous-groupes), conduit à un risque de résultats faussement positifs ; les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs ;
- aucune précision sur les autres traitements concomitants des patients de ces études n'a été fournie ;
- les choix des covariables d'ajustement n'ont pas été expliqués, il n'est pas garanti que la liste des covariables utilisées dans les analyses multivariées soit exhaustive, conduisant à un biais de confusion résiduel ;
- les facteurs pronostiques pourraient différer entre les groupes de traitement malgré la correction dans les analyses multivariées, sans prise en compte d'éventuelles interactions ;
- l'étude de Kato et al., ne comportait pas d'analyse multivariée de la survie globale, la mortalité sans rechute et l'incidence de rechute, bien que les caractéristiques des patients aient été différentes à l'inclusion ;
- dans l'étude de Lucchini et al., 71 % des patients du groupe BuCyMel et 27 % des patients du groupe BuCy ont été traités par busulfan par voie orale (12 % et 39 % des patients des 2 groupes avaient des données manquantes concernant la voie d'administration du busulfan), ce comparateur n'est pas considéré comme pertinent dans ce contexte (SMRi) ;
- dans l'étude de Kato et al., :
 - 32,4 % des patients traitées par melphalan ont reçu une dose supérieure à 200 mg/m², dose supérieure à la posologie autorisée par les RCP pour les spécialités à base de melphalan utilisées dans le cadre d'une allogreffe de CSH en population pédiatrique ;
 - 5,2 % des patients ont reçu une dose inférieure à 100 mg/kg, ce qui est en-deçà de la dose recommandée dans les RCP pour la cyclophosphamide utilisée dans le cadre d'une allogreffe de CSH en population pédiatrique, qui est de 120 à 200 mg/kg ;
 - les doses administrées étaient hétérogènes.

Par ailleurs, il convient de noter que :

- le dossier de la demande ne fait état d'aucune revue systématique de la littérature, ce qui pourrait conduire à une sélection biaisée des sources utilisées pour soutenir l'efficacité et la tolérance du melphalan dans cette indication ;
- ces études ayant inclus des patients atteints de LAL et de LAM, leurs résultats ne peuvent pas être généralisés à toutes les hémopathies malignes, ni à tous les stades des hémopathies malignes. Ainsi, la transposabilité des populations d'analyse à celle de l'indication évaluée est discutable ;
- l'étude de Kato et al., 2015 a été réalisée au Japon, la transposition des résultats de cette étude aux patients Français ne peut pas être assurée ;
- l'étude de Kato et al., 2015 n'avait pas pour objectif principal d'évaluer l'efficacité des protocoles de conditionnement à base de melphalan, l'objectif de cette étude était d'évaluer les traitements de conditionnement à base d'ICT dans la population pédiatrique atteinte de LAL ;
- aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques soulevées, l'impact supplémentaire de PHELINUN (melphalan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement à intensité réduite avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les patients pédiatriques atteints d'hémopathies non malignes :

La demande d'inscription dans cette indication repose sur l'étude de Marsh et al., 2015 issue de la littérature. S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective et non comparative, portant sur une population comprenant des patients adultes et dont l'objectif n'était pas d'évaluer le protocole de conditionnement CIR incluant le melphalan, cette étude n'a pas été retenue.

A noter que le melphalan est utilisé en pratique clinique depuis plusieurs décennies dans des protocoles de conditionnement CIR avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques soulevées, l'impact supplémentaire de PHELINUN (melphalan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Indications remboursables communes à la spécialité de référence

L'introduction de cette spécialité hybride n'est pas de nature à modifier la stratégie thérapeutique dans ces indications. Cette spécialité constitue une option thérapeutique dans le traitement du myélome multiple, des lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens), des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et des neuroblastomes chez l'enfant.

5.1.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes

→ Dans le périmètre du remboursement :

PHELINUN (melphalan) en association à la fludarabine constitue une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une allogreffe de CSH chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes.

En l'absence de données comparatives suffisamment robustes par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés chez les adultes atteints d'hémopathies malignes, la place de PHELINUN (melphalan) en association à la fludarabine ne peut être définie dans cette indication.

5.1.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique

→ Dans le périmètre du remboursement :

PHELINUN (melphalan) en association avec d'autres médicaments cytotoxiques constitue une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement MAC préalable à une allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique.

En l'absence de données comparatives suffisamment robustes par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC utilisés dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique, la place de PHELINUN (melphalan) ne peut être définie dans cette indication.

5.1.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique

→ Dans le périmètre du remboursement :

PHELINUN (melphalan) en association avec d'autres médicaments cytotoxiques constitue une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une allogreffe de CSH dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique.

En l'absence de données comparatives suffisamment robustes par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique, la place de PHELINUN (melphalan) ne peut être définie dans cette indication.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 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 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

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.2 Lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens)

- Les lymphomes malins sont des maladies graves 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.
- Il s'agit d'un médicament de première intention dans le traitement des lymphomes malins.

→ Intérêt de santé publique

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.3 Leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique

- Les leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique sont des maladies graves mettant en jeu le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un médicament de première intention dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique.

→ Intérêt de santé publique

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.4 Neuroblastome infantile

- Le neuroblastome infantile 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.

→ Intérêt de santé publique

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.5 Cancer de l'ovaire

- Le cancer de l'ovaire 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, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.6 Adénocarcinome mammaire

- L'adénocarcinome mammaire métastatique 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 thérapeutiques.
- Au regard des recommandations actuelles de prise en charge du cancer du sein métastatique, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.7 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes

- Les pathologies malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- Il s'agit d'une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de PHELINUN ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés chez les adultes atteints d'hémopathies malignes.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.8 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique

- Les pathologies malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- Il s'agit d'une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement MAC préalable à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de PHELINUN ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC utilisés dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

PHELINUN (melphalan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

5.3.9 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique

- Les pathologies non malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.

- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique, comme protocole de conditionnement CIR préalable à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence de données comparatives suffisamment robustes, la place de PHELINUN ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR utilisés dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

PHELINUN (melphalan) 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 PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) est :

- **important uniquement dans l'indication « 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 (lymphome hodgkinien, non hodgkinien) ;
 - leucémie aiguë lymphoblastique et leucémie aiguë myéloblastique ;
 - neuroblastome infantile. »
- **faible uniquement dans l'indication « PHELINUN en association avec d'autres médicaments cytotoxiques est indiqué comme traitement de conditionnement à intensité réduite (CIR) avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) 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 (MAC) en cas d'hémopathies malignes ;**
 - **Traitement CIR en cas d'hémopathies non malignes. »**
- **insuffisant dans le traitement de l'adénocarcinome ovarien et de l'adénocarcinome mammaire pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription de PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'adénocarcinome ovarien et de l'adénocarcinome mammaire.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Indications remboursables communes à la spécialité de référence

Dans la prise en charge du myélome multiple, des lymphomes malins, des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et du neuroblastome infantile, ces spécialités sont des hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de melphalan déjà inscrites.

5.4.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes

Compte tenu :

- des données disponibles, essentiellement observationnelles rétrospectives et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de donnée comparative suffisamment robuste permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR disponibles, utilisés dans cette indication,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux protocoles de conditionnement CIR disponibles (paragraphe 5.2).

5.4.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique

Compte tenu :

- des données observationnelles rétrospectives disponibles et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de donnée comparative suffisamment robuste permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement MAC disponibles, utilisés dans les hémopathies malignes au sein de la population pédiatrique,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux protocoles de conditionnement MAC disponibles en population pédiatrique (paragraphe 5.2).

5.4.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique

Compte tenu :

- des données observationnelles rétrospectives et non comparatives et de leur faible niveau de preuve,
- de l'absence de donnée comparative suffisamment robuste permettant d'estimer la quantité d'effet des protocoles de conditionnement CIR à base de melphalan, par rapport aux autres protocoles de conditionnement CIR disponibles, utilisés dans les hémopathies non malignes au sein de la population pédiatrique,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que PHELINUN 50 mg/10 ml et 200 mg/40 ml (melphalan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux protocoles de conditionnement CIR disponibles en population pédiatrique (paragraphe 5.2).

5.5 Population cible

5.5.1 Indications remboursables communes à la spécialité de référence

L'introduction de PHELINUN (melphalan) dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple, des lymphomes malins, des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et du neuroblastome infantile, n'est pas de nature à modifier la population cible des patients relevant d'un traitement par melphalan.

5.5.2 En association avec d'autres médicaments cytotoxiques comme traitement de conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les adultes atteints d'hémopathies malignes et dans la population pédiatrique atteinte d'hémopathies malignes et non malignes

La population de PHELINUN (melphalan) correspond aux patients adultes atteints d'une hémopathie maligne, nécessitant une allogreffe de CSH avec un conditionnement à intensité réduite, ainsi qu'aux patients pédiatriques atteints d'hémopathies malignes ou non malignes, nécessitant une allogreffe de CSH.

Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2023², 2 170 allogreffes de CSH ont été réalisées en France en 2023, dont 320 allogreffes pédiatriques, soit 1 850 allogreffes chez l'adulte.

Au total, les hémopathies malignes représentaient plus de 86 % des allogreffes. Chez l'enfant, cette proportion varie de 33 % à 58 %, selon l'âge. Cette information n'est pas disponible pour l'adulte. Le nombre de patients adultes atteints d'une hémopathie maligne ayant reçu une allogreffe de CSH est

estimé à environ 1 591. Parmi ces patients adultes, 60% recevraient un conditionnement à intensité réduite²¹, soit 955 patients.

En tenant compte des 320 allogreffes pédiatriques et des 955 chez l'adulte, la population totale est estimée à 1 275 patients. Parmi ces patients, il n'existe pas d'informations disponibles permettant de calculer le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement de conditionnement par melphalan.

La population cible est estimée à 1 275 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission souhaite une harmonisation des AMM des spécialités à base de melphalan administrées par voie intraveineuse.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BUSILVEX du 29 juin 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14429_BUSILVEX_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15040&14429.pdf