

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 avril 2016

*cyclophosphamide***ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé**

Boîte de 50 (CIP : 34009 303 589 0 0)

Laboratoire : BAXTER S.A.S

Code ATC	L01AA01 (Antinéoplasique et immunomodulateur)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.</p> <p>Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.</p> <p>A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 27/04/1960 Date du dernier rectificatif : 02/09/2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AA Moutardes à l'azote L01AA01 Cyclophosphamide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 25 octobre 2007) puis pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01 janvier 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 février 2006, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) d'ENDOXAN 50 mg, comprimé était **important** dans les indications de l'AMM **sauf dans le du cancer de la vessie**, dans laquelle le SMR était considéré **faible**.

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.

A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2005 au 31/10/2015).

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

Toutefois, une nouvelle demande de modification du RCP a été déposée le 23 avril 2012 afin de mettre à jour les rubriques du RCP 4.2 à 4.9. En date du 11 février 2016, le laboratoire BAXTER n'avait pas eu de retour de l'ANSM suite à cette demande.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), ENDOXAN 50 mg, comprimé, n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Les données de vente d'ENDOXAN, en unités, tous secteurs confondus (ville et hôpital) entre février 2014 et janvier 2016 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Nom du produit et dosage		Données de vente GERS (unité)	
		CMA 02/2014	CMA 02/2015
ENDOXAN 50 mg comprimés	hôpital	145 300	185 550
	ville	30 909	27 966
TOTAL		176 209	213 516

CMA = cumul mobile annuel

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires

Les données acquises de la science sur les adénocarcinomes mammaires^{1,2} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 février 2006, la place d'ENDOXAN 50 mg, comprimé dans la stratégie thérapeutique de cette maladie n'a pas été modifiée.

¹ Senkus et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015;26:8-30.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 1. 2016.

4.4.2 Autres indications en oncologie

Les données acquises de la science sur les cancers ovariens^{3,4,5}, les cancers bronchiques notamment à petites cellules^{6,7}, les séminomes et des carcinomes embryonnaires testiculaires^{8,9,10,11}, les cancers de la vessie^{12,13,14}, les sarcomes^{15,16}, les neuroblastomes, les lymphomes malins hodgkiniens^{17,18} et non hodgkiniens^{19,20}, les myélomes multiples^{21,22,23}, les leucémies aiguës notamment lymphoïdes^{24,25} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 février 2006, la place d'ENDOXAN 50 mg, comprimé, dans la stratégie thérapeutique de ces maladies n'a pas été modifiée.

4.4.3 Autres indications hors oncologie

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde^{26,27}, la granulomatose de Wegener²⁸, le lupus érythémateux aigu disséminé²⁹, les néphropathies auto-immunes cortico-résistantes³⁰ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 février 2006, la place d'ENDOXAN 50 mg, comprimé dans la stratégie thérapeutique de ces maladies n'a pas été modifiée.

³ Golombo N et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23: vii20–vii26

⁴ Ledermann JA et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24:vi24–vi32.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 2. 2015.

⁶ INCa. Cancer bronchique à petites cellules (référentiel pilote - mars 2015)

⁷ Früh M et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24:vi99–vi105.

⁸ Durand X et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs germinales du testicule. *Progrès en Urologie* 2013;2:145-60

⁹ Schmoll HJ et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20: iv83–iv88.

¹⁰ Schmoll HJ et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21: v147–v154.

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular cancer. Version 2.2016.

¹² HAS - Guide ALD. Cancer de la vessie. Mai 2010.

¹³ Bellmunt J et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25: iii40–iii48.

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 2. 2015.

¹⁵ The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:113–23.

¹⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone cancer (osteosarcoma). Version 2. 2016.

¹⁷ Eichenauer DA et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25:70–75.

¹⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin lymphoma. Version 2. 2015.

¹⁹ HAS - Guide ALD. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Mars 2012

²⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's lymphoma. Version 2. 2016.

²¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. Version 3.2016.

²² Harousseau JL, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21: v155–7.

²³ HAS - Guide ALD. Myélome multiple. Décembre 2010

²⁴ HAS - Guide ALD. Leucémie aiguë de l'adulte. Novembre 2011

²⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. Version 2. 2015.

²⁶ EULAR 2013 - D'après B. Terrier et al., abstr. OP0213, actualisé

²⁷ Gaujoux-Viala C, et al. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev. Rhum.* 2014;81:303-12

²⁸ Site web du Centre de Référence des Vasculaites Nécrosantes : <http://www.vasculaites.org/infos-vasculaites/>. Consulté le 14 mars 2016.

²⁹ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Lupus érythémateux systémique. Janvier 2010

³⁰ HAS - Protocole national de diagnostic et de soins. Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. Novembre 2014

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 février 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires

- ▶ Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste **important**.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ENDOXAN garde une place dans cette indication dans le cadre du protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile). Toutefois, étant utilisé à fortes doses, la forme comprimé à 50 mg n'est pas à privilégier malgré la commodité d'emploi de cette voie d'administration.

5.1.2 Autres indications en oncologie

- Cancers ovariens, cancers bronchiques notamment à petites cellules, séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, sarcomes, neuroblastomes, myélomes multiples, leucémies aiguës, notamment lymphoïdes et lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

- ▶ Ces maladies sont des cancers qui engagent le pronostic vital.
 - ▶ Cette spécialité est un traitement à visée curative.
 - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste **important**.
 - ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques dans chacune de ces indications.
 - ▶ ENDOXAN garde une place mineure dans le traitement de certains cancers de l'ovaire (cancers non épithéliaux de l'ovaire récidivants).
- ENDOXAN reste une option thérapeutique dans le traitement des carcinomes bronchiques à petites cellules.
- ENDOXAN peut faire partie de protocoles de chimiothérapie en traitement de recours dans les séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires.
- ENDOXAN est un traitement de seconde intention dans le traitement des sarcomes, notamment des ostéosarcomes.
- Dans les neuroblastomes dont les tumeurs ne sont pas opérables d'emblée, il peut être utilisé dans les protocoles de chimiothérapies pré-chirurgicales.
- ENDOXAN est un traitement de première intention (protocole de polychimiothérapie) dans la stratégie thérapeutique des myélomes multiples, leucémies aiguës, notamment lymphoïdes et lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.

- Cancer de la vessie

- ▶ Le cancer de la vessie est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme. Ces tumeurs constituent un groupe hétérogène, tant par leur mode de révélation, que par leur potentiel évolutif et leur réponse aux traitements.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste **faible**.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ENDOXAN garde une place mineure (protocole de polychimiothérapie) dans le traitement des cancers de la vessie.

5.1.3 Autres indications hors oncologie : maladies auto-immunes

▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

La granulomatose de Wegener est une vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire à une granulomatose. C'est une maladie grave, mortelle en l'absence de traitement.

Le lupus érythémateux aigu disséminé sévère est une maladie hétérogène d'origine auto-immune qui évolue par poussées. Ces épisodes aigus dégradent la qualité de vie des patients et peuvent aussi engager leur pronostic vital.

Les néphropathies auto-immunes cortico-résistantes sont des maladies graves, qui engagent le pronostic vital des patients.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste **important**.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques dans chacune de ces indications.

▮ ENDOXAN n'est plus utilisé dans les polyarthrites rhumatoïdes classiques, y compris dans les formes sévères. Toutefois, il reste un traitement de fond, de recours, dans les polyarthrites rhumatoïdes compliquées de vascularites. Il est un.

ENDOXAN est un traitement de première intention dans le traitement de la granulomatose de Wegener (association corticoïdes et immunosuppresseurs), du lupus érythémateux aigu disséminé sévère (corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs) et des formes cortico-résistantes d'un syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime ou d'une glomérulopathie extra-membraneuse.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENDOXAN 50 mg, comprimé, reste faible dans le cancer de la vessie et reste important dans toutes les autres indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.