



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé
Boîte de 50 comprimés, code CIP 303 589-0

Laboratoire BAXTER SAS

cyclophosphamide

Liste I

Date de l'AMM : 27/04/1960

Date du dernier rectificatif d' AMM : 01/08/2005

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cyclophosphamide

1.2. Indications

- 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.

1.3. Posologie

- Le cyclophosphamide par voie orale est essentiellement indiqué dans les affections auto-immunes. Toutefois, les comprimés figurent dans certains protocoles de chimiothérapie antinéoplasique.
- La posologie habituelle, pour l'adulte et l'enfant, est de 100 à 200 mg/m²/jour (soit 2,5 à 5 mg/kg/jour) par cycles courts de 1 à 14 jours. L'administration est répétée toutes les 2 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 40 à 100 mg/m²/jour (soit 1 à 2,5 mg/kg/jour) peuvent être utilisées, sans interruption, en traitements prolongés.
- Les comprimés doivent être administrés le matin à jeun en associant une absorption suffisante de boisson au moment de la prise et immédiatement après.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 19 novembre 1999 - Réévaluation

A dose plus faible, traitement des polyarthrites rhumatoïdes:

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est importante
Cette spécialité est un médicament de recours

A dose plus faible, traitement de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est importante
Cette spécialité est un médicament de première intention

Le service médical rendu pour cette spécialité est important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 : ANTINEOPLASIQUES
L01A : AGENTS ALKYLANTS
L01AA : MOUTARDES A L'AZOTE
L01AA01 : Cyclophosphamide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Tous les agents alkylants utilisés dans les indications d'Endoxan.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités utilisées dans la prise en charge des affections visées par Endoxan.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment utilisée en ville pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires

➤ *Caractère habituel de gravité :*

Le cancer du sein est l'affection tumorale la plus fréquente chez la femme et la première cause de mortalité féminine par cancer. La survie relative à 5 ans du cancer du sein est de 82%¹. Les facteurs de risque sont multiples, à composantes hormonale, génétique et environnementale. Les cancers du sein *in situ* sont confinés à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobules. D'autres tumeurs du sein sont invasives ou infiltrantes et sont considérées comme des stades localement avancés. Ces cancers débutent dans les canaux galactophores ou dans les lobules du sein, mais ont déjà attaqué les parois des canaux ou des glandes pour envahir le tissu adipeux mammaire avoisinant. La gravité du cancer du sein invasif est fortement déterminée par le stade de la maladie.

¹ Chinaud F et al., Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile-De-France. Rev Epidemiol Santé Publique, 2005, 53 : 477-490.

➤ *Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :*

Traitement des formes évoluées avec progression locale et /ou métastatique du carcinome mammaire :

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie. On utilise des polychimiothérapie à base d'anthracyclines, associé parfois à du 5FU et à de l'Endoxan (schémas FEC et/ou FAC) et/ou à des traitements à base de taxanes. En cas d'échec, la, vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile), la capecitabine ou la gemcitabine sont utilisées.

Dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, en présence de récepteurs hormonaux positifs :

- chez les femmes pré-ménopausées, la suppression ovarienne définitive ou temporaire (analogues LHRH) et le tamoxifène restent les traitements hormonaux de référence. Une méta-analyse suggère l'équivalence de ces deux traitements.²
- chez les patientes ménopausées, le traitement hormonal de 1^{ère} intention fait appel aux anti-estrogènes : tamoxifène et, plus rarement, torémifène ou à un inhibiteur de l'aromatase indiqué en première intention (anastrozole ou létrozole). En première ligne, les inhibiteurs de l'aromatase montrent une efficacité supérieure à celle du tamoxifène dont l'utilisation est plutôt réservée en 2^{ème} ligne, après échec des inhibiteurs de l'aromatase.

Le traitement adjuvant du cancer du sein comporte l'utilisation des schémas FEC 100 (5FU, 500 mg/m², Epirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) ou FAC 60 (5FU, 500 mg/m², Adriamycine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²), associés au mieux à un taxane.

Dans cette indication, le cyclophosphamide est utilisé à fortes doses. La dose à 50mg de la forme comprimé n'est pas à privilégier malgré la commodité d'emploi de cette voie d'administration.

Cette spécialité est un traitement palliatif de recours.

Son rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

6.1.2. Autres Indications en oncologie :

➤ *Caractère habituel de gravité :*

Les cancers sont des affections fréquentes, habituellement graves qui engagent le pronostic vital.

➤ *Efficacité et Place dans la stratégie thérapeutique :*

Cette spécialité entre dans le cadre de traitement palliatif. Son efficacité est établie.

Cette spécialité est en général utilisée dans le cadre de protocoles de poly-chimiothérapie en association, le cas échéant, à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Le choix du cyclophosphamide et sa place dans la stratégie thérapeutique sont fonction des caractéristiques du cancer (type, nature localisation de la tumeur, atteinte ou non d'autres organes, etc.) et de celles du patient (âge, état général, réponse au traitement...).

D'après l'INCA le cyclophosphamide garde une place majeure dans le traitement adjuvant des carcinomes mammaires, des adénocarcinomes mammaires métastatiques, des cancers bronchique notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des neuroblastomes, des sarcomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples et des leucémies aiguës lymphoïdes.

² Crump M. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1997 Jul;44(3):201-10

Le cyclophosphamide garde une place mineure dans la prise en charge des cancers de l'ovaire.

Le cyclophosphamide n'a plus de place dans le cadre de la prise en charge du cancer de la vessie.

Dans ces indications, le cyclophosphamide est utilisé à fortes doses. La dose à 50mg de la forme comprimé n'est pas à privilégier malgré la commodité d'emploi de cette voie d'administration.

Les effets indésirables du cyclophosphamide (Endoxan) sont principalement :

Hématologiques : neutropénie, rarement thrombopénie, leucopénies sévères,

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements,

Pulmonaires : rares cas de pneumopathies interstitielles, voire de fibroses pulmonaires,

Divers : alopecie, amenorrhée, azoospermie

Comme pour tout traitement cytostatique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires.

Cette spécialité est un traitement palliatif de recours.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le cancer de la vessie est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans les autres indications en cancérologie est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications est important.

6.1.3. Polyarthrite rhumatoïde

➤ *Caractère habituel de gravité de la maladie :*

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

➤ *Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :*

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde vise à soulager la douleur, améliorer le handicap fonctionnel et conserver la fonction articulaire.

Le traitement médicamenteux comprend un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS, corticoïdes à faible dose et/ou antalgiques) et un traitement de fond qui vise à mettre la maladie en rémission et à ralentir la destruction articulaire. Les anti-TNF s'adressent aux formes rebelles aux médicaments de fond classiques, dont le méthotrexate, et aux formes sévères, actives et évolutives de la maladie.

Le cyclophosphamide n'est plus employé dans les polyarthrites rhumatoïdes classiques, y compris dans les formes sévères, mais il garde une place indiscutable dans les polyarthrites rhumatoïdes compliquées de vascularite (ou vascularites rhumatoïdes).

Cette spécialité est un médicament de recours.

Son rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

6.1.4. Granulomatose de Wegener

➤ *Caractère habituel de gravité de la maladie³ :*

La granulomatose de Wegener est une vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire à une granulomatose, péri et extravasculaire. Elle se caractérise dans sa forme complète, par des signes ORL, une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale. D'autres manifestations systémiques de vascularite peuvent également être présentes. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est évaluée à 3/100 000 habitants. L'âge moyen de survenue est de 45 ans. La granulomatose de Wegener est une maladie grave, mortelle en l'absence de traitement.

³ www.orphanet.fr, Pr L. Guillevin, janvier 2004.

➤ *Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :*

Le traitement de la granulomatose de Wegener repose sur l'association corticoïdes et d'immunosuppresseurs (notamment cyclophosphamide et azathioprine).

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

Son rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

6.1.5. Lupus érythémateux sévères⁴

➤ *Caractère habituel de gravité de la maladie :*

Le lupus érythémateux systémique est une maladie hétérogène, d'origine auto-immune, caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-nucléaires présentant des manifestations cliniques très variées. La prévalence diffère en fonction des ethnies, mais est estimée à environ 1 pour 1000, avec un rapport femmes/hommes de 10 :1. Le lupus érythémateux peut atteindre tous les organes. Les manifestations les plus fréquentes sont un rash, une arthrite et une fatigue. Les manifestations les plus sévères incluent une néphrite, des troubles neurologiques, une anémie et une thrombocytopénie. Le lupus érythémateux est une maladie évoluant par poussées.

➤ *Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :*

Les objectifs du traitement sont : traiter les épisodes aigus qui peuvent compromettre le pronostic vital, minimiser les risques de poussées et contrôler les symptômes qui, sans mettre le pronostic vital en danger, dégradent la qualité de vie. L'hydroxychloroquine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont indiqués dans les formes modérées de lupus érythémateux; les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont réservés aux atteintes plus sévères.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Cette spécialité entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

6.1.6. Néphropathies auto-immunes

➤ *Caractère habituel de gravité de la maladie :*

Elles sont provoquées par un dérèglement du système immunitaire et se manifestent par la survenue d'une protéinurie souvent massive et des œdèmes généralisés (syndrome néphrotique) et parfois une hématurie, une insuffisance rénale et une HTA (syndrome néphrotique impur).

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

Elles regroupent les syndromes néphropathiques idiopathiques (survenant majoritairement chez les enfants,) comprenant les néphropathies à lésions glomérulaire minimes (néphrose lipoïdique) et les hyalinoses segmentaires et focales (glomérulosclérose segmentaire et focale) les glomérulopathies extra-membraneuses (observées surtout chez l'adulte), les glomérulopathies membrano-prolifératives, la maladie de Berger (néphropathie à IgA)...

➤ *Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :*

- Syndromes néphrotiques idiopathiques :

Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie. En cas de rechute ou de corticodépendance, les agents alkylants et plus particulièrement le cyclophosphamide sont les traitements de référence ; l'alternative thérapeutique est le chloraminofène ou la ciclosporine.

⁴ www.orphanet.fr, Dr J.J. Manson et Dr A. Rahman, novembre 2005

Dans les formes corticorésistantes, le cyclophosphamide est le plus souvent employé en association avec de fortes doses de corticoïdes par voie IV (protocole de MENDOZA).

- Glomérulopathies extra-membraneuses :

Seuls les patients présentant une forme sévère (protéinurie supérieure à 8g/24 heures pendant 6 mois, dégradation de la fonction rénale) nécessitent un traitement.

Le traitement de première intention des formes néphrotiques sans dégradation de la fonction rénale associe les corticoïdes au chloraminofène (Protocole de Ponticelli). On peut également utiliser la ciclosporine. En cas d'échec, le cyclophosphamide est proposé.

Chez les patients présentant une dégradation de la fonction rénale, le cyclophosphamide représente un des traitements de première intention (avec le schéma de Ponticelli et la ciclosporine).

Dans les autres formes histologiques de néphropathies auto-immunes, le cyclophosphamide est un traitement de recours.

Le rapport efficacité/effet indésirable d'Endoxan dans ces indications est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications est important

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription