



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

09 MARS 2022

cyclophosphamide
**CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA 500 MG/1 ML,
1000 MG/2 ML et 2000 MG/4 ML, SOLUTION A DILUER POUR SOLUTION
INJECTABLE/POUR PERFUSION**

Mise à disposition d'un hybride

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM à l'exception du traitement de la leucémie lymphocytaire chronique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux spécialités ENDOXAN (cyclophosphamide) en poudre pour solution injectable et leurs génériques.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2mL, 2000 mg/4mL, solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Les spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) **500 mg/1mL**, et CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide), **1000 mg/2mL**, solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion sont des spécialités hybrides des spécialités de référence ENDOXAN (cyclophosphamide) 500 mg et ENDOXAN (cyclophosphamide) 1000 mg, en poudre pour solution injectable.

Il est à noter que les spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg et 1000 mg sont notamment indiquées dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui est une indication non disponible pour les spécialités de référence ENDOXAN (cyclophosphamide) 500 mg et 1000 mg, poudre pour solution injectable.

Pour rappel, dans son avis du 21 octobre 2015, la Commission a octroyé à CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg et 1000 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion et génériques des spécialités ENDOXAN (cyclophosphamide), un service médical rendu important dans toutes les indications concernées par cette demande mise à part la LLC¹.

La spécialité CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) **2000 mg/4mL**, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion est quant à elle, une spécialité hybride d'un médicament enregistré aux Pays-Bas sous le nom de : Endoxan I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) 2000 mg (RVG 08058 – Netherlands) et constitue également un complément de gamme des spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg et 1000 mg.

Le positionnement "hybride" est justifié par la forme pharmaceutique différente des spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion), par rapport à la forme de la spécialité de référence ENDOXAN (cyclophosphamide), poudre pour solution injectable.

02 INDICATIONS

« Le cyclophosphamide peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, selon l'indication.

Le cyclophosphamide est indiqué uniquement chez l'adulte pour le traitement de :

- leucémie lymphocytaire chronique (LLC),
- leucémie lymphocytaire aiguë (LLA),
- pour le conditionnement avant une greffe de moelle osseuse, dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, de la leucémie myélogène chronique et de la leucémie myélogène aiguë : en association avec une irradiation totale du corps ou le busulfan,
- lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien et myélome multiple,
- cancer métastatique de l'ovaire et du sein,
- traitement adjuvant du cancer du sein,
- sarcome d'Ewing,
- cancer bronchique à petites cellules,
- neuroblastome avancé ou métastatique,
- maladies autoimmunes engageant le pronostic vital, comme les formes progressives sévères de néphrite lupique et la granulomatose de Wegener. »

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 21 octobre 2015 concernant les spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg et 100 mg

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres spécialités à base de cyclophosphamide ainsi que les autres anti-cancéreux et immunosuppresseurs recommandés dans chacune des indications de l'AMM de CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Indications en oncologie hors LLC

- ▮ Ces maladies sont des cancers qui engagent le pronostic vital des patients.
- ▮ Ces spécialités constitue un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques dans chacune de ces indications.
- ▮ Le cyclophosphamide a une place dans le traitement de ces cancers.

Intérêt de santé publique :

CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml, solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux spécialités à base de cyclophosphamide déjà disponibles.

4.1.2 Maladies auto-immunes engageant le pronostic vital, comme les formes progressives sévères de néphrite lupique et la granulomatose de Wegener

- ▮ Ces maladies auto-immunes sont des maladies graves et invalidantes.
- ▮ Le cyclophosphamide entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du cyclophosphamide est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Le cyclophosphamide est un traitement de première intention dans le traitement de la granulomatose de Wegener et des formes progressives sévères de néphrite lupique.

Intérêt de santé publique :

CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml, solutions à diluer pour solution injectable ou pour perfusion ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux spécialités à base de cyclophosphamide déjà disponibles.

4.1.3 Leucémie lymphocytaire chronique (LLC)

- ▮ Il s'agit d'une affection maligne qui engage le pronostic vital

- ▶ Le cyclophosphamide est un traitement à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Le cyclophosphamide seul ou en association avec d'autres antinéoplasiques garde une place majeure dans le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques.

Intérêt de santé publique :

CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à ENDOXAN 500 mg et 1000 mg, poudre pour solution injectable et ses génériques.

▶ Conclusions

La Commission considère que le service médical rendu par CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml, solutions à diluer pour solution injectable/pour perfusion est important dans toutes les indications de l'AMM excepté dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique, indication non disponible pour les spécialités de référence ENDOXAN 500 mg et 1000 mg, poudre pour solution injectable et de ce fait non évaluée par la Commission.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM excepté dans le traitement de la leucémie lymphocytaire chronique.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence ENDOXAN (cyclophosphamide) 500 mg et 1000 mg, poudre pour solution injectable et leurs génériques.

04.3 Population cible

La population cible des spécialités CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA (cyclophosphamide) 500 mg/1mL, 1000 mg/2ml, 2000 mg/4ml est identique à celle des spécialités de référence déjà inscrite : ENDOXAN (cyclophosphamide) 500 mg et 1000 mg

L'introduction de ces spécialités hybrides n'est pas de nature à modifier la population cible des spécialités à base de cyclophosphamide.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 09/03/2022
Présentations concernées	<u>CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA 500 mg /1mL, solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion</u> Flacon d'1mL de solution injectable (CIP : 34009 302 430 4 6) <u>CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA 1000 mg /2mL, solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion</u> Flacon de 2mL de solution injectable (CIP : 34009 302 430 5 3) <u>CYCLOPHOSPHAMIDE REDDY PHARMA 2000 mg /4mL, solution à diluer pour solution injectable/ pour perfusion</u> Flacon de 4mL de solution injectable (CIP : 34009 302 430 6 0)
Demandeur	REDDY PHARMA SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 15 décembre 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AA Moutardes à l'azote L01AA01 Cyclophosphamide

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire