

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

9 janvier 2002

TAXOTERE 20mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
Boîte de 1 flacon de poudre et de 1 flacon solvant

TAXOTERE 80mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
Boîte de 1 flacon de poudre et de 1 flacon solvant

Laboratoire AVENTIS

Docétaxel

Liste I

Réserve hospitalière

Prescription réservée aux médecins qualifiés dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Inscrit aux Collectivités

AMM européenne : 27 novembre 1995 :

- en monothérapie, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique

a) résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique,

b) en rechute en cours de traitement adjuvant,

La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline.

Rectificatif AMM : 17 juillet 1998 (nouvelle rédaction de l'indication) :

- en monothérapie, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Rectificatif AMM : 28 août 2000 (extension d'indication en 1^{ère} intention de chimiothérapie).

Motif de la demande : extension d'indication : « en association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. »

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Docétaxel

1.2 Originalité

Les spécialités TAXOTERE 20mg et 80mg ont obtenu une extension d'indication en association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu antérieurement de chimiothérapie cytotoxique.

1.3 Indications

- TAXOTERE (docétaxel) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- TAXOTERE (docétaxel) est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.
- **TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.**

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

1.4 Posologie

Chez les patientes traitées pour un cancer du sein, le docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines.

La posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100mg/m².

En première intention, le docétaxel à la dose recommandée de 75mg/m² est associé à la doxorubicine (50mg/m²).

On peut procéder à une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8mg deux fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de l'administration du docétaxel, sauf contre-indication.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	:	Antinéoplasiques
L01C	:	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
L01CD	:	Taxanes
L01CD02	:	Docétaxel

2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont les médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein métastasé ne comportant pas de récepteurs hormonaux aux estrogènes ou justifiant d'emblée une chimiothérapie cytotoxique. Sont concernées les médicaments utilisés dans le cadre d'une (poly)chimiothérapie cytotoxique de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention :

Anthracyclines :

- doxorubicine (ADRIPLASTINE – DOXORUBICINE ASTA - DOXORUBICINE DAKOTA Pharm - DOXORUBICINE TEVA)
- épirubicine (FARMORUBICINE)

Autres agents intercalants :

- mitoxantrone (NOVANTRONE)

Alkylants :

- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- mitomycine C (AMETYCINE)

Antimétabolites :

- fluorouracile (FLUORO-URACILE ICN - FLUORO-URACILE DAKOTA Pharm - FLUORO-URACILE ROCHE - FLUORO-URACILE TEVA)
- méthotrexate (LEDERTREXATE - METHOTREXATE BELLON - METHOTREXATE TEVA)

Agents du fuseau :

- vinblastine (VELBE)
- vinorelbine (NAVELBINE)

2.3 Médicaments de la même classe pharmacothérapeutique :

Ce sont les taxanes (stabilisants du fuseau) :

- paclitaxel (TAXOL)

3 -ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

En association, chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique non prétraitées par une chimiothérapie cytotoxique :

un essai clinique en ouvert compare l'association [doxorubicine + docétaxel (TAXOTERE)] à l'association [doxorubicine + cyclophosphamide].

Méthodologie (N = 429) : les patientes reçoivent toutes les 3 semaines par voie IV :

- soit l'association [doxorubicine 50mg/m²+ docétaxel 75mg/m² (TAXOTERE) : bras AT]
- soit l'association [doxorubicine 60mg/m²+ cyclophosphamide 600mg/m² : bras AC].

Critères de jugement :

- critère principal : temps jusqu'à progression tumorale (TTP), c'est-à-dire un délai avant aggravation (critère intermédiaire)
- critères secondaires : taux de réponse tumorale (réponse complète + réponse partielle), durée de la réponse, survie, qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC.

Résultats :

Durée : 8 cycles maximum de chimiothérapie

Critères (analyse en ITT)	Bras AT (n= 214)	Bras AC (n = 215)	Test du Log Rank
TTP médian (semaines)	35,1 (IC 95% : 32,7-37,6)	31,4 (IC 95% : 27,4-34,3)	0,045
TTP médian (semaines) avec analyse de sensibilité	37,3 (IC 95% : 33,4-42,1)	31,9 (IC 95% : 27,4-36,0)	0,0138
Taux de réponse tumorale	127 (59,3%) (IC 95% : 52,8-65,9)	100 (46,5%) (IC 95% : 39,8-53,2)	0,009
Médiane de la durée de réponse (semaine)	45,7	39,0	NS
Survie (mois)	20,4	20,9	NS

En termes de «délai avant aggravation», un gain de 4 semaines est donc observé en faveur de l'association [doxorubicine + docétaxel].

Il n'y a pas eu de différence concernant la durée de la réponse, la qualité de vie, la survie.

NB. L'association doxorubicine et cyclophosphamide (bras contrôle) est surtout utilisée aux USA. En France, d'autres protocoles sont utilisés, notamment les protocoles CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracile) et FEC (fluorouracile, épiburidine, cyclophosphamide).

3.2 Effets indésirables

Dans cet essai (N = 429), l'association doxorubicine/docétaxel semble moins bien tolérée que l'association doxorubicine/cyclophosphamide. En particulier, l'incidence des neutropénies sévères (90% versus 68,6%), des neutropénies fébriles (33,3%

versus 10%), des infections de grade 3-4 (8% versus 2,4%), des diarrhées de grade 3-4 (7,5% versus 1,4%), des asthénies sévères (8,5% versus 2,4%) et d'une douleur sévère (2,8% versus 0%) est plus élevé sous doxorubicine/docétaxel que sous doxorubicine/cyclophosphamide.

Par ailleurs, en monothérapie, chez des patientes en échec aux anthracyclines et/ou aux agents alkylants, deux études nouvelles menées depuis le précédent examen par la Commission sont versées au dossier.

Essai 1 (N = 326)

Méthodologie : chez des patientes en échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, en ouvert et qui compare la doxorubicine au docétaxel (TAXOTERE).

Administration toutes les 3 semaines de :

- soit doxorubicine 75mg/m² par voie IV
- soit docétaxel 100mg/m² par voie IV

Critères de jugement :

- critère principal : temps jusqu'à progression tumorale (TTP)
- critères secondaires : taux de réponse tumorale (complète et partielle), durée de la réponse, survie, qualité de vie.

Résultats :

Durée : 7 cycles maximum de chimiothérapie

Critères	Docétaxel (n = 161)	Doxorubicine (n = 165)	Test du Log Rank
TTP (semaines)	27	23	NS
Taux de réponse	52%	37%	0,01
Survie (mois)	15	14	NS

Essai 2 (N = 392)

Méthodologie : chez des patientes en échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline, en ouvert et qui compare l'association [mitomycine C + vinblastine] au docétaxel (TAXOTERE).

Administration par voie IV de :

- soit [mitomycine C 12mg/m² toutes les 6 semaines et vinblastine 6mg/m² toutes les 3 semaines : bras MV]
- soit docétaxel 100mg/m² toutes les 3 semaines.

Critères de jugement :

- critère principal: temps jusqu'à progression tumorale (TTP)
- critère secondaire : taux de réponse tumorale (complète et partielle), durée de la réponse, survie, qualité de vie.

Résultats :

Durée : 10 cycles maximum de chimiothérapie

Critères (analyse en ITT)	Docétaxel (n= 203)	Bras MV (N = 189)	Test du Log Rank
TTP médian (semaines)	19	11	0,0004
Taux de réponse	30%	11,6%	< 0,0001
Médiane de survie (mois)	11,4	8,7	0,001

Le TTP et/ou le taux de réponse sont supérieurs sous docétaxel ; il faut cependant noter que l'association [mitomycine C + vinblastine] ne représente plus un traitement de référence.

Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables (nature, fréquence) du docétaxel diffère de celui des comparateurs ; les effets indésirables les plus fréquents sont la rétention hydrique (dont l'incidence et la sévérité peuvent être réduites par une prémédication par un corticoïde oral), les neutropénies sévères, et les infections.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Le cancer du sein localement avancé ou métastatique engage le pronostic vital.

Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention ou de 2^{ème} intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (hormonothérapie, protocoles de chimiothérapie notamment à base d'anthracyclines).

Le niveau de service médical rendu par TAXOTERE dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastasé est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

- En 2^{ème} intention de chimiothérapie, les résultats de deux essais comparatifs confirment la place du docétaxel (TAXOTERE) dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés ou métastatiques. : « Le docétaxel représente un apport important dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique car son efficacité dans cette indication est l'une des plus importantes de la classe. En revanche, en raison de la fréquence des effets indésirables et des arrêts de traitement occasionnés, le TAXOTERE ne constitue pas un réel progrès en terme de tolérance par rapport au TAXOL » (Avis de la Commission de la transparence – 10/01/1996).

- En 1^{ère} intention, la Commission manque de données pour quantifier l'amélioration du service médical rendu, notamment par rapport aux autres protocoles de chimiothérapie possibles à base d'anthracyclines.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

En dehors de la chirurgie et de la radiothérapie post-opératoire, les alternatives thérapeutiques au stade avancé reposent sur des soins palliatifs et les chimiothérapies anticancéreuses (hormonothérapie, cytotoxiques).

Au stade métastasé, la durée médiane de survie est actuellement de l'ordre de 2,5 ans, malgré les traitements.

- Lorsqu'une chimiothérapie cytotoxique est envisagée, une alternative de choix aux protocoles à base d'anthracycline est représentée par les taxanes. Dans ce cadre (en 2^{ème} intention), en monothérapie, le docétaxel se révèle efficace en termes de taux de réponse tumorale et en terme de TTP (dans un des deux essais présentés).

- En 1^{ère} intention d'une chimiothérapie cytotoxique, sur la base des résultats d'un essai comparatif, le docétaxel (TAXOTERE) représente une alternative possible à une polychimiothérapie à base d'anthracycline en termes de TTP et de taux de réponse tumorale mais avec un risque d'apparition de neutropénies ou de diarrhées sévères.

4.4 Population cible

La population cible de TAXOTERE peut être évaluée à partir des hypothèses suivantes :

- une incidence du cancer du sein d'environ 35 000 cas par an
- environ 10% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique
- entre 40% à 50% des patientes initialement traitées pour un cancer du sein localisé vont rechuter localement ou à distance
- parmi les patientes ayant un cancer localement avancé ou métastatique, 80% à 85% bénéficient d'une chimiothérapie
- parmi elles, 30% à 45% sont susceptibles de recevoir en première ligne l'association taxotere – doxorubicine.

Sur ces bases, la population cible de TAXOTERE, dans cette nouvelle demande d'inscription, peut être estimée entre 3 800 et 7 200 patientes par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'ensemble des indications et aux posologies de l'AMM.