



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Flacons de 5 ml, 16,7 ml, 25 ml et 50 ml
B/ 1 et 10

Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB

Paclitaxel

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 22 novembre 1993 – rectificatif : 08 avril 2005

Motif de la demande : inscription collectivités dans l'extension d'indication «traitement des patients en stade avancé du sarcome de Kaposi lié au SIDA et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

paclitaxel

1.2. Indications

Carcinome du sein :

En traitement adjuvant, TAXOL est indiqué dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC).

Le traitement adjuvant par TAXOL doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.

TAXOL est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas.

Administré seul, TAXOL est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein chez les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracycline.

Carcinome de l'ovaire :

- en traitement de première intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine ;

- en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé :

TAXOL, en association au cisplatine est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.

Des données limitées d'efficacité soutiennent cette indication.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA :

TAXOL est indiqué dans le traitement des patients en stade avancé du sarcome de Kaposi lié au SIDA et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.

1.3. Posologie

Posologie et mode d'administration

Tous les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂, avant administration de TAXOL.

TAXOL doit être perfusé à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

Traitement du sarcome de Kaposi lié au SIDA :

La dose recommandée de TAXOL est de 100 mg / m² administrée en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les deux semaines.

Lors des cures suivantes, la dose de TAXOL doit être ajustée en fonction de la tolérance individuelle des patients.

TAXOL ne doit pas être réadministré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 1.000 / mm³ et le nombre de plaquettes $\geq 75.000 / \text{mm}^3$. Chez les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 500 / \text{mm}^3$ pendant 7 jours ou plus) ou une neuropathie périphérique sévère, les doses doivent être réduites de 25 % lors des cures suivantes.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
L01CD	Taxanes
L01CD01	Paclitaxel

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison
paclitaxel (PAXENE)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Anthracyclines

- doxorubicine liposomale (CAELYX)
- daunorubicine liposomale (DAUNOXOME)

Vinca-alcaloïdes et analogues

- vinblastine (VELBE)

Interféron

- interféron alfa (ROFERON)

Antiviraux indiqués dans le traitement du sida

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été déposées :

- étude pivot^{1 2}
- étude CA 139-281
- étude CA 139-174 à la posologie de 135 mg/m² en perfusion toutes les trois semaines qui n'est pas celle de l'AMM (100 mg/m²) et qui ne sera donc pas analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude pivot

Etude de phase II non-comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de paclitaxel chez 107 patients atteints d'une maladie de Kaposi à un stade avancé (lésions cutanéomuqueuses, lésions viscérales, lymphoedème symptomatique) traités antérieurement par chimiothérapie systémique.

Paclitaxel a été administré à la dose de 100 mg/m² en perfusion de 3 heures toutes les 2 semaines.

Le critère principal a été le taux de réponse global³ (réponse complète ou partielle). Le taux de réponse, le temps jusqu'à progression de la maladie ainsi que la qualité de vie ont été des critères secondaires.

Résultats :

L'âge moyen des patients de l'étude était de 36 ans.

Parmi les 107 patients de l'étude, 63 ont été considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Seuls seront rapportés les résultats concernant ce dernier groupe puisqu'il correspond à l'indication de l'AMM.

Le taux de réponse global après 15 cycles de traitement a été de 57% (une réponse complète chez 3 patients et une réponse partielle chez 36). Plus de 50% des réponses ont été observées après les trois premiers cycles.

Les taux de réponse ont été comparables pour les patients qui n'avaient jamais reçu un inhibiteur de protéase (55,6%) et pour ceux qui avaient reçu un inhibiteur de protéase au moins 2 mois avant le traitement par paclitaxel (60,9%).

Le temps moyen jusqu'à progression a été de 468 jours (IC 95% 257-NE⁴). La médiane de survie n'a pas pu être évaluée, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était de 617 jours.

¹ Anil Tulpule et al. Multicenter Trial of Low-Dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma

² Lauri Welles et al. : Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma

³ portant sur les éléments suivants : nombre de lésions, infiltration et diamètre de lésions, mensuration des lésions viscérales

⁴ Non évalué

Etude CA 139-281⁵

Etude de phase II non-comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de paclitaxel chez 56 patients atteints d'une maladie de Kaposi à un stade avancé.

Paclitaxel a été administré à la dose de 100 mg/m² en perfusion de 3 heures toutes les 2 semaines.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité ont été :

- la réponse tumorale (réponse complète ou partielle).
- le délai de réponse, la durée médiane de réponse
- la médiane de survie

Résultats :

L'âge médian des patients était de 36 ans.

70% des patients inclus dans l'étude présentaient plus de 50 lésions cutané-muqueuses et 45% des atteintes viscérales.

Parmi les 56 patients de l'étude, 31 ont été considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Seuls seront rapportés les résultats concernant ce dernier groupe puisqu'il correspond à l'indication de l'AMM.

Il a été observé un taux de réponse tumorale globale de 59% (une réponse complète chez 1 patient, une réponse partielle chez 32 patients) après 10 cycles de traitement (valeur médiane).

Le délai d'obtention d'une réponse a été de 6,1 semaines (4 à 36 semaines) et la durée médiane de réponse de 10,4 mois. La médiane de survie a été de 15,4 mois.

Tolérance :

Dans l'étude pivot, la neutropénie a été l'effet indésirable le plus souvent observé dans cette étude : de grade 3 chez 28 patients et de grade 4 chez 37. Outre les effets hématologiques, d'autres effets ont été rapportés : alopecie (68% des patients), neuropathie périphérique (26%).

Dans l'étude CA 139-281, les effets indésirables hématologiques les plus fréquents ont été la neutropénie (grade 3-4) chez 61% des patients (grade 4 chez 36% des patients) et l'anémie chez 72% des patients.

D'autres effets indésirables ont été observés :

- alopecie (87% des patients)
- neuropathies (52%)
- asthénie (75%)
- diarrhée (73%), nausées et vomissements (70%)

Conclusion :

L'évaluation de l'intérêt du paclitaxel dans la maladie de Kaposi est basée principalement sur une étude (pivot) non comparative ayant inclus 63 patients atteints d'une maladie de Kaposi à un stade avancé (lésions cutané-muqueuses, lésions viscérales, lymphoedème symptomatique) en échec à une anthracycline liposomale. Une régression au moins partielle des lésions tumorales a été observée après 15 cycles de traitement chez 57% (une réponse complète chez 3 patients et une réponse partielle chez 36). Le temps moyen jusqu'à

⁵ Parkash S et al. Paclitaxel Is Safe and Effective in the Treatment of Advanced AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 6 (June), 1999: pp 1876-1883

progression a été de 468 jours (IC 95 %: 257-NE). La médiane de survie n'a pas pu être évaluée, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était de 617 jours. Les principaux effets indésirables sous paclitaxel ont été une neutropénie (de grade 3 chez 28 patients et de grade 4 chez 37) une alopecie (68% des patients) et des neuropathies périphériques (26%).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Kaposi est responsable d'une morbidité importante et d'une dégradation marquée de la qualité de vie ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'infection VIH est important. Celui représenté par le sarcome de Kaposi est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Le besoin est déjà couvert par les traitements existants et par la disponibilité de ce traitement jusqu'à présent à l'hôpital.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité TAXOL.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TAXOL dans cette indication.

Le rapport efficacité/tolérance est modéré ;

Il s'agit d'un traitement à visée curative, indiqué en seconde intention après échec aux anthracyclines liposomales ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse reconnue en deuxième intention ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Paclitaxel (TAXOL) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge actuelle de la maladie de Kaposi liée au Sida.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr).

Dans les cas de maladie de Kaposi évoluées symptomatiques, invalidantes, et surtout dans le cas de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, il est recommandé de débiter parallèlement au traitement antirétroviral une chimiothérapie systémique. Celle-ci peut être également proposée en cas de survenue de maladie de Kaposi chez un patient en échappement aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomiale (CAELYX) est administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines. La daunorubicine liposomiale (DAUNOXOME) est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50% des patients), on peut proposer l'usage des taxanes qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60% dans cette situation.

Le pouvoir inhibiteur des IP⁶ sur le CYP3A risque (surtout associé au ritonavir même à faibles doses) de conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des taxanes dont la tolérance doit être surveillée avec vigilance ; la suspension ou la modification du traitement antirétroviral est parfois nécessaire.

Chez les patients en succès virologique sous antirétroviraux, la chimiothérapie peut être interrompue dès l'obtention d'une réponse significative en attendant le plein effet de la thérapie antirétrovirale.

4.4. Population cible

Pour l'année 2004, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ 1 500⁷.

La fréquence de la maladie de Kaposi est estimée à environ 10%, soit environ 150 patients^{8 7}.

Un taux d'échec aux anthracyclines liposomales est constaté dans près de la moitié des cas⁹
^{10 11 12}.

Sur ces bases, la population cible de TAXOL dans cette extension d'indication est estimée au maximum à une centaine de cas 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 cette extension d'indication.

⁶ inhibiteurs de la protéase

⁷ BEH n°46-47/2005

⁸ BEH n°47 2001

⁹ Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al: Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin (DaunoXome) versus doxorubicin, bleomycin, vincristine (ABV) in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 14:2353-2364, 1996

¹⁰ Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al: Efficacy of pegylated doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. J Clin Oncol 15:653-659, 1997

¹¹ Stewart S, Jablonski H, Goebel FD, et al: Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 16:683-691, 1998

¹² Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al: Pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 16:2445-2451, 1998