

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 février 2015

**TAXOTERE 20 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion**

B/ 1 flacon (CIP : 34009 576 568 7 4)

**TAXOTERE 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion**

B/ 1 flacon (CIP : 34009 576 577 6 5)

**TAXOTERE 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion**

B/ 1 flacon (CIP : 34009 577 567 4 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Docétaxel
Code ATC (2013)	L01CD02 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Taxotere en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce. »</b>

<b>SMR</b>	insuffisant dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, selon le protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE). Toutefois la Commission souligne l'intérêt de la place de TAXOTERE en France dans le schéma séquentiel 3 FEC 100 (5-FLUOROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) suivis de 3 TAXOTERE.
<b>ASMR</b>	Sans objet.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte tenu des recommandations, de la toxicité hématologique du protocole TAC et de l'impossibilité de transposer l'étude GEICAM à la pratique réelle selon le statut HER2, TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide selon le protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE), n'a pas de place en traitement adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein opérable, à risque moindre de rechute du fait de l'absence d'envahissement ganglionnaire.
<b>Recommandations</b>	

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	<u>Date initiale</u> : 27 novembre 1995 (procédure centralisée) <u>Extension d'indication</u> : 1 <sup>er</sup> juillet 2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée à certains spécialistes Médicament nécessitant une surveillance particulière

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
	L01CD	Taxanes
	L01CD02	docétaxel

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités TAXOTERE sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'extension d'indication suivante : traitement adjuvant du cancer du sein opérable, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, dans le cadre du protocole TAC (cf rubrique 04. Posologie).

Le principe actif de TAXOTERE est le docétaxel, appartenant à la classe des taxanes.

Pour rappel, l'indication évaluée faisait l'objet d'un protocole temporaire thérapeutique depuis 2008. L'association de TAXOTERE à la doxorubicine et au cyclophosphamide en traitement adjuvant du cancer du sein opérable a par ailleurs été évaluée par la Commission le 15 février 2006, chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire. La Commission avait alors estimé que le service médical rendu de ces spécialités était important et que "TAXOTERE combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline apportait une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes de morbi-mortalité par rapport à une chimiothérapie à base d'anthracycline seule".

Outre le cancer du sein, les spécialités TAXOTERE sont indiquées dans le traitement d'autres types de cancers (voir rubrique 03. Indications). Le service médical rendu dans ces indications a été estimé important par la Commission au cours des différentes évaluations.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### « Cancer du sein

**TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :**

- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire
- **cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire**

Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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 en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

TAXOTERE en association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

### Cancer du poumon non à petites cellules

TAXOTERE est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

TAXOTERE en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

### Cancer de la prostate

TAXOTERE en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

### Cancer gastrique

TAXOTERE, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

### Cancer des voies aéro-digestives supérieures

TAXOTERE en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.»

## 04 POSOLOGIE

---

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

### Posologie recommandée

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel. Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. [...]

Docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

### Cancer du sein

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire et sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> administrée 1 heure après 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine et 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (protocole TAC) (cf. Ajustement posologique).»

### « Ajustement posologique

#### *Généralités*

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm<sup>3</sup>.

Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm<sup>3</sup> pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m<sup>2</sup> à 75 mg/m<sup>2</sup> et/ou de 75 à 60 mg/m<sup>2</sup>. Si ces réactions persistent à 60 mg/m<sup>2</sup>, le traitement doit être interrompu.

#### *Traitement adjuvant du cancer du sein*

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m<sup>2</sup> pour tous les cycles ultérieurs. Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m<sup>2</sup>. »

### « Populations à risque

#### *Patients avec insuffisance hépatique*

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m<sup>2</sup> administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m<sup>2</sup> (cf. paragraphes 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. [...]

#### *Sujets âgés*

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

En France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec environ 48 800 nouveaux cas estimés en 2012<sup>1</sup>. Il représente 31,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Il s'agit d'une maladie grave qui engage le pronostic vital de la patiente, en particulier lorsqu'elle est au stade métastatique. Avec près de 11 900 décès estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des causes de décès par cancer chez les femmes<sup>1</sup>.

Devant des signes d'appel cliniques et/ou radiologiques, le diagnostic de cancer du sein est établi par l'examen anatomopathologique. En présence d'un cancer non métastatique, le traitement repose sur une chirurgie conservatrice ou non (mastectomie totale) dans un premier temps qui permet de définir le stade pTNM de la tumeur et de recueillir certains éléments nécessaires au choix des traitements post-opératoires ; il s'agit notamment du grade histopronostique, du caractère invasif ou non, de l'expression des récepteurs (hormonaux et/ou HER2<sup>2</sup>). Après une mastectomie partielle ou en présence de facteurs de mauvais pronostic après une mastectomie totale, une irradiation de la glande mammaire est indiquée.

La décision d'un traitement médical adjuvant peut être soutenue par l'utilisation d'un logiciel "AdjuvantOnline", évaluant la probabilité de rechute à 10 ans en fonction d'un certain nombre de facteurs pronostiques tels que l'âge de la patiente (< 35 ans), le statut des récepteurs tumoraux, la taille tumorale, le grade histologique. Néanmoins AdjuvantOnline ne tient pas compte de nouveaux facteurs pronostiques d'importance comme l'hyperexpression de HER2, l'atteinte micrométastatique (inférieur à 2 mm) ganglionnaire, la présence d'embols vasculaires ou encore l'index de prolifération Ki67.

En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein comprend des anthracyclines et des taxanes. Depuis la fin des années 90, les chimiothérapies à base d'anthracyclines sont reconnues plus efficaces en tant que traitement adjuvant que les chimiothérapies sans anthracyclines. Le protocole FEC 100 (fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide) habituellement utilisé en Europe, est préféré au FAC 50 (fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide) pour sa moindre cardiotoxicité.

D'après les dernières recommandations ESMO (2012), une administration séquentielle de ces molécules est plus efficace qu'une administration concomitante<sup>3,4</sup>. De plus, en France, depuis la publication des résultats de comparaison de l'étude PACS 01 ayant montré la supériorité du schéma 3 FEC 100 (5-fluorouracile, épriubicine, et cyclophosphamide) suivis de 3 cycles de TAXOTERE sur l'administration de 6 cycles de FEC en termes de survie sans progression et de survie globale à 5 ans, TAXOTERE est prescrit selon ce schéma séquentiel dans le cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.

<sup>2</sup> Si la présence d'une surexpression des récepteurs HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est un facteur de mauvais pronostic, la mise à disposition d'une thérapie ciblée au cours des 10 dernières années a permis d'augmenter la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein précocement diagnostiqué.

<sup>3</sup> Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–93.

<sup>4</sup> Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 Suppl 6:vi7-23

<sup>5</sup> Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les médicaments utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Chez les patientes présentant ayant une positivité des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie peut être administrée (tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis SMR	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Anthracyclines</b>					
ADRIBLASTINE et ses génériques (doxorubicine) <i>Pfizer</i>	Carcinomes du sein	-	-	-	Oui
FARMORUBICINE et ses génériques (épirubicine) <i>Pfizer</i>	Carcinomes mammaires	-	-	-	
<b>Alkylants</b>					
ENDOXAN (cyclophosphamide) <i>Baxter</i>	Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.	15 fév. 2006 RI	Important		Oui
AMETYCINE (mitomycine C) <i>Prostrakan</i>	Adénocarcinomes du sein	-	-	-	
<b>Antimétabolites</b>					
5-fluorouracile	Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes	-	-	-	
LEDERTREXATE et ses génériques (méthotrexate) <i>Biodim</i>	Adénocarcinomes mammaires : traitement adjuvant ou après rechute.	8 sept. 2010 RI	Important		Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 06.2 Autres technologies de santé

La radiothérapie adjuvante peut être réalisée

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

TAXOTERE est pris en charge dans cette indication dans les pays de l'Union Européenne, en Islande, en Norvège et en Serbie.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 08.1 Evaluations dans le cancer du sein

<b>Date de l'avis (motif)</b>	9 janvier 2002 Extension d'indication
<b>Indication</b>	« 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 »
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR (libellé)</b>	« En 2ème 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 1ère 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'antracyclines. »

<b>Date de l'avis (motif)</b>	21 juillet 2004 Extension d'indication
<b>Indication</b>	- TAXOTERE (docétaxel) en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline. - <i>TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine, est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication</i>
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR (libellé)</b>	<u>En association à la capécitabine dans le cancer du sein</u> Les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission. <u>En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou Métastatique</u> <i>ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.</i>

<b>Date de l'avis (motif)</b>	15 février 2006 Extension d'indication
<b>Indication</b>	- TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. » - TAXOTERE (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie
<b>SMR</b>	Important



<b>ASMR</b> (libellé)	« TAXOTERE combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes de morbi-mortalité par rapport à une chimiothérapie à base d'anthracycline seule. A la relecture des données déjà évaluées le 20 juillet 2005, la Commission maintient l'ASMR de niveau II accordée à l'association TAXOTERE - HERCEPTIN dans l'indication cancer du sein métastatique avec surexpression HER2. »
--------------------------	--

## 08.2 Evaluations dans d'autres localisations de cancer

<b>Date de l'avis</b> (motif)	6 juillet 2005 Extension d'indication
<b>Indication</b>	TAXOTERE (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« TAXOTERE administré toutes les trois semaines, en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à l'association mitoxantrone + prednisone. »

<b>Date de l'avis</b> (motif)	29 novembre 2006 Extension d'indication
<b>Indication</b>	TAXOTERE en association avec le cisplatine et le 5 fluoro-uracile, est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'association cisplatine-5 fluoro-uracile dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie. »

<b>Date de l'avis</b> (motif)	18 avril 2007 Extension d'indication
<b>Indication</b>	TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« ASMR modérée (niveau III) par rapport à l'association cisplatine et 5-FU (PF) dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures. »

<b>Date de l'avis</b> (motif)	19 mars 2008 Extension d'indication
<b>Indication</b>	TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« Compte tenu du bénéfice observé en termes de médiane de survie, la Commission de la transparence considère que TAXOTERE, en association au cisplatine et au 5-fluorouracile apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'association cisplatine+5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'extension d'indication repose sur les données d'efficacité de l'étude de phase III GEICAM 9805<sup>6</sup>.

### 09.1 Efficacité

L'étude GEICAM 9805 est une étude de phase III randomisée ouverte, en groupe parallèle, et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité de l'association TAC (docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide) à celle de l'association FAC (5-fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide) sur la survie sans maladie en traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable, sans envahissement ganglionnaire.

#### Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude GEICAM 9805.

	Etude GEICAM 9805
<b>Dates et lieux</b>	55 centres dans 3 pays : Espagne (91 % des patients), Allemagne, Pologne Juin 1999 à mars 2009
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patientes âgées de 18 à 70 ans avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire :<ul style="list-style-type: none"><li>• ayant subi une mastectomie ou une chirurgie conservatrice 60 jours avant l'inclusion,</li><li>• cancer prouvé histologiquement, avec un grade histologique élevé (II ou III),</li><li>• des récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) négatifs,</li><li>• marges chirurgicales saines.</li></ul></li><li>- Un ou plusieurs facteurs de haut risque (taille tumorale &gt; 2cm, âge &lt; 35 ans),</li><li>- Index Karnofsky <math>\geq</math> 80%,</li><li>- Electrocardiogramme (ECG) normal 12 semaines avant l'inclusion.</li></ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Immunothérapie antérieure, hormonothérapie, chimiothérapie, ou radiothérapie pour cancer du sein,</li><li>- Traitement antérieur par anthracyclines ou taxanes quel que soit la tumeur,</li><li>- Cancer du sein bilatéral,</li><li>- Cancer du sein de stade T4 ou N1 à N3 ou M1,</li><li>- Antécédents de cancers (autre que le cancer du sein) à l'exception des cancers de la peau non-mélanome, carcinomes in situ du col de l'utérus, carcinomes canaux bilatéraux in situ du sein, carcinomes lobulaires in situ du sein,</li><li>- Préexistence de neuropathies motrices et/ou sensitives de stade <math>\geq</math> 2 selon les critères de l'Institut National du Cancer et d'autres maladies graves,</li><li>- Corticothérapie au long cours, hormonothérapie substitutive en cours, autre traitement anticancéreux.</li></ul>
<b>Traitements administrés</b>	Les patientes ont été randomisées en deux groupes (stratifiés sur le centre et le statut ménopause) : - <u>Groupe TAC composé du cycle de traitement suivant :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doxorubicine : 50 mg/m<sup>2</sup> administrée à J1 en perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 3 semaines</li><li>• Cyclophosphamide : 500 mg/m<sup>2</sup> administrés à J1 en perfusion intraveineuse de 1 à 15 minutes toutes les 3 semaines</li><li>• Docétaxel : Administré 1 heure après la fin de la perfusion de doxorubicine à J1, 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines</li><li>• Prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg per os 2 fois par jour pendant 10 jours au 1<sup>er</sup> cycle de traitement</li></ul>

<sup>6</sup> Martin Segui MA, Anton A et al. Adjuvant Docetaxel for High Risk, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2010;363:2200-10.

## Etude GEICAM 9805

	<p>- Groupe FAC composé du cycle de traitement suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicine : 50 mg/m<sup>2</sup> administrés à J1 en perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 3 semaines</li> <li>• 5- fluoro-uacile : 500 mg/m<sup>2</sup> administrés à J1 en perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 3 semaines</li> <li>• Cyclophosphamide : 500 mg/m<sup>2</sup> administrés à J1 en perfusion intraveineuse de 1 à 15 minutes toutes les 3 semaines</li> </ul> <p>Le protocole de l'étude autorisait un report du traitement, l'ajustement des doses voire l'arrêt du traitement en cas d'apparition d'événements indésirables. Après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs (tumeurs RE+ et/ou RP+) recevaient 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Les patients étaient suivis pendant 10 ans.</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	Survie sans maladie, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue de l'un des événements suivants : rechute locale ou régionale, apparition de métastase, ou d'un deuxième cancer ou décès toutes causes confondues.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<p>- Survie globale : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès.</p> <p>- Qualité de vie : évaluée avec les questionnaires QLQ-C30 et QLQ BR23.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Le temps jusqu'à survenue d'un événement (survie sans maladie ou survie globale) a été analysé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le test non-stratifié de Log-Rank a été utilisé pour comparer la distribution des temps jusqu'à survenue de l'événement. Tous les tests étaient bilatéraux.</p> <p>Les hasards ratios ajustés ont été calculés en utilisant le modèle de régression multiple de Cox ajusté sur les facteurs pronostiques majeurs (<math>\alpha=0,05</math>).</p> <p>L'analyse principale a été effectuée sur la population en intention de traiter (ITT). Un suivi de 10 ans a été planifié avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une analyse intermédiaire à 3 ans après l'inclusion de 50% des 527 patientes attendues par groupe,</li> <li>- une analyse finale à 5 ans,</li> <li>- une première analyse de suivi à 8 ans,</li> <li>- une seconde analyse de suivi à 10 ans.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)</b>	Le NSN permettant de mettre en évidence une augmentation de 7,5% de la survie sans maladie dans le groupe TAC versus le groupe FAC avec une puissance de 90 % (test bilatéral, $\alpha=0,05$ ), était de 527 patientes par groupe de traitement, en considérant un pourcentage de patientes non évaluables de 3 %.

## Résultats

### Exposition au traitement

Au total, 1 051 patientes ont été randomisées en deux groupes : groupe TAC (n=539 dont 531 traitées), groupe FAC (n=521 dont 520 traitées). Le pourcentage d'arrêt de traitement a été de 6,1 % dans le groupe TAC, et de 2,5 % dans le groupe FAC ; principalement en lien avec des événements indésirables (4,6 % et 0,9 % respectivement). Les patientes ont été suivies pendant une durée médiane de 77 mois.

### Caractéristiques des patientes

Les caractéristiques des patientes étaient comparables entre les groupes de traitement à l'inclusion. L'âge médian des patientes était de 50 ans et 86,3 % des patientes avaient entre 35 et 64 ans. L'ensemble des patientes avait un score de Karnofsky entre 80 et 100. Environ 53 % des patientes étaient au stade pré-ménopausique. Les caractéristiques de la tumeur sont décrites dans le tableau 2. Il est à noter qu'une patiente dans chaque groupe avait un envahissement ganglionnaire axillaire homolatéral et aucune des patientes n'avait de métastases à l'inclusion.

Tableau 2. Caractéristiques de la tumeur chez les patientes incluses dans l'étude GEICAM 9805

	TAC N=539	FAC N=521
<b>Site tumoral initial, n (%)</b>		
Sein gauche	267 (49,5)	258 (49,5)
Sein droit	271 (50,3)	263 (50,5)
<b>Taille de la tumeur initiale, n (%)</b>		
pT1 : ≤ 2 cm	285 (52,9)	249 (47,8)
pT2 : 2 à 5 cm	241 (44,7)	258 (49,5)
pT3 : ≥ 5 cm	13 (2,4)	13 (2,5)
<b>Grade histopathologique, n (%)</b>		
1 : bon	38 (7,1)	34 (6,5)
2 : moyen	216 (40,1)	230 (44,1)
3 : sévère	259 (48,1)	231 (44,3)
Non évalué	25 (4,6)	26 (5,0)
<b>Statut sur les récepteurs hormonaux</b>		
Positif	344 (63,8)	349 (67,0)
Négatif	195 (36,2)	172 (33,0)

### Résultats sur les critères de jugement

Au total, 12,2 % ont eu au moins un événement défini dans le critère de jugement principal (rechute locale ou régionale, métastase, 2<sup>ème</sup> cancer ou décès) dans le groupe TAC versus 18,2 % dans le groupe FAC. Ce premier événement a été principalement l'apparition de métastases (Tableau 3). Ainsi une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie ou décès, a été observée dans le groupe TAC par rapport au groupe FAC, avec une réduction du risque de présenter l'un de ces événements de 32 % (HR=0,68 ; IC 95 % [0,50;0,92]).

En termes de critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été retrouvée pour la survie globale entre les deux groupes. Les scores de qualité de vie étaient en défaveur du groupe FAC en début de traitement (p=0,007) puis étaient comparables lors des visites de suivi.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement

	TAC N=539	FAC N=521	p-value du test du log-rank stratifié**	HR ajusté** IC 95 %
<b>Critère de jugement principal</b>				
<b>Patients avec événements* à 77 mois de médiane de suivi, n (%)</b>	66 (12,2)	95 (18,2)	0,01	0,68 [0,50;0,92]
<b>Premier événement présenté, n (%)</b>				
<i>Rechute locale***</i>	4 (0,7)	17 (3,3)		
<i>Rechute régionale</i>	3 (0,6)	6 (1,2)		
<i>Métastase</i>	40 (7,4)	43 (8,3)		
<i>Second cancer</i>	13 (2,4)	26 (5,0)		
<i>Décès</i>	5 (0,9)	3 (0,6)		
<b>Taux de survie sans maladie à 5 ans de suivi</b>	0,90	0,85		
IC 95 %	[0,88;0,93]	[0,82;0,88]		
<b>Critères de jugement secondaires</b>				
<b>Patients décédés à 77 mois de médiane de suivi, n (%)</b>	26 (4,8)	34 (6,5)	0,29	0,76 [0,46;1,26]

\* rechute locale ou régionale, apparition de métastase, ou d'un deuxième cancer ou décès toutes causes confondues

\*\* stratification/ajustement sur le statut pré-ménopausée/post-ménopausée

\*\*\* seul le premier événement a été comptabilisé pour les événements.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Issues de l'étude clinique GEICAM 9805

Dans les deux groupes de traitement, la majorité des patientes (94,5% dans le groupe TAC et 97,7% dans le groupe FAC) ont reçu les 6 cycles de traitement prévu au protocole. La majorité des cycles ont été administrés toutes les 3 semaines. A chaque cycle, les patientes du groupe TAC ont reçu une dose médiane de 24,4 mg/m<sup>2</sup>/kg de docétaxel, de 16 mg/m<sup>2</sup>/kg de doxorubicine et de 164 mg/m<sup>2</sup>/kg de cyclophosphamide. Les patientes du groupe FAC ont reçu la dose médiane de 162 mg/m<sup>2</sup>/kg de 5-FU, de 16 mg/m<sup>2</sup>/kg de doxorubicine et 162 mg/m<sup>2</sup>/kg de cyclophosphamide. La réduction des doses a été de 27,6 % dans le groupe TAC et de 37,8 % dans le groupe FAC. Tous les patients ont eu au moins un événement indésirable, dont 28,2 % étaient de grades 3 ou 4 dans le groupe TAC versus 17 % dans le groupe FAC.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été : alopecie (95,3 % des patientes dans le groupe TAC versus 96,9 % dans le groupe FAC), asthénie (71,4 versus 57,8%), nausées (70,7 versus 74,7 %), stomatites (54,5 versus 50,9 %), vomissements (54,3 versus 55,9 %), diarrhées (26,3 versus 12,1 %), aménorrhée (20,3 versus 12,3 %). Sont à noter parmi les événements indésirables moins fréquents et compte tenu de la différence de fréquence entre les groupes : myalgies (26,3 versus 2,1 %), neutropénies fébriles (17,9 versus 4 %), arthralgies (16,4 versus 4,2 %), œdèmes périphériques (16,4 versus 2,9 %) et neuropathies périphériques (14,7 versus 6,4 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 22,4 % des patientes du groupe TAC (dont 20,3 % liés au traitement), et chez 4,2 % des patientes du groupe FAC (dont 3,3 % liés au traitement). Il s'agissait principalement de neutropénies fébriles (15 % versus 2,7 %), et de troubles digestifs à savoir, diarrhée (1,7 % versus 0,2 %), nausées et vomissements (1,3 % versus 0,2 %).

Le pourcentage d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 4,7 % dans le groupe TAC (dont 1,5 % pour neutropénies fébriles) et de 0,8 % dans le groupe FAC.

Au total, 59 décès ont été enregistrés dans l'étude : 25 patientes (4,7 %) du groupe TAC et 34 patientes (6,6 %) du groupe FAC. Aucun décès n'a été déclaré pendant la période de traitement ou dans les 30 jours après la dernière cure de chimiothérapie. Les causes les plus fréquentes de décès ont été des complications du cancer du sein (3,5 % dans le groupe TAC et 4,2 % dans le groupe FAC).

### 9.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables rapportés pour le traitement adjuvant avec TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) selon leur fréquence ont été :

- très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : infections, anémie, thrombopénie, neutropénie fébrile ou non, anorexie, dysgueusie, neuropathie périphérique sensitive, conjonctivite, vasodilatation, nausées, stomatite, vomissements, diarrhée, constipation, alopecie, toxicité cutanée, altération des ongles, myalgies, arthralgies, aménorrhée, asthénie, fièvre, œdèmes périphériques ;
- fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : hypersensibilité, neuropathie périphérique motrice, larmoiement, arythmie, hypotension, phlébite, toux, douleurs abdominales, prise ou perte de poids ;
- peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : syncope, neurotoxicité, somnolence, lymphœdème.

Il est à noter qu'en cas d'utilisation en monothérapie, à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>, ont été rapportées fréquemment des hémorragies gastro-intestinales, des réactions au site d'injection, une dyspnée

et une élévation des enzymes hépatiques. Une insuffisance cardiaque a été rapportée de façon peu fréquente.

#### Description des événements indésirables fréquents survenus sous docétaxel :

##### « Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé.

##### Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose. Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés. Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité. »

## **09.3 Résumé & discussion**

La demande d'inscription de l'extension d'indication du TAXOTERE repose sur les données d'efficacité de l'étude de phase III GEICAM 9805 ouverte, randomisée en groupes parallèles. L'objectif était de comparer l'efficacité de l'association TAC (docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide) à celle de l'association FAC (5-fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide), selon la survie sans maladie (critère de jugement principal défini comme l'intervalle entre la date de randomisation et la date de survenue d'une rechute locale ou régionale, de métastase(s), d'un deuxième cancer ou d'un décès).

Cette étude a inclus 1 051 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable de grade histologique II ou III, sans envahissement ganglionnaire, ayant subi une mastectomie ou une chirurgie conservatrice dans les 60 jours précédents. La majorité des patientes avait une tumeur inférieure à 5 cm et les deux-tiers avaient des récepteurs hormonaux positifs.

Les patientes ont été randomisées en deux groupes et ont reçu six cycles de traitement à trois semaines d'intervalle :

- groupe TAC (n=539) avec pour cycle de traitement : doxorubicine 50, cyclophosphamide 500 et docétaxel 75,
- groupe FAC (n=521) avec pour cycle de traitement : doxorubicine 50, cyclophosphamide 500 et 5-fluoro-uracile 500.

Au total sur une durée médiane de suivi de 77 mois, l'un des événements définis dans le critère de jugement principal est survenu chez 12,2 % des patientes du groupe TAC versus 18,2 % dans le groupe FAC. Il s'agissait principalement de l'apparition de métastases. Ainsi une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie ou décès, a été observée dans le groupe TAC par rapport au groupe FAC, avec une réduction du risque de présenter l'un de ces événements de 32 % (HR=0,68 ; IC 95 % [0,50;0,92]).

En termes de critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été retrouvée pour la survie globale entre les deux groupes. Les scores de qualité de vie étaient en défaveur du groupe FAC en début de traitement (p=0,007) puis étaient comparables lors des visites de suivi.

En termes de tolérance, toutes les patientes ont eu au moins un événement indésirable, dont 28,2 % étaient de grade 3 ou 4 dans le groupe TAC versus 17 % dans le groupe FAC. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été : alopecie, asthénie, nausées, stomatites, vomissements, diarrhée, aménorrhée. Il est à noter que l'asthénie, la diarrhée, l'aménorrhée, les myalgies, les neutropénies fébriles, les arthralgies, les œdèmes et neuropathies périphériques ont été plus fréquents dans le groupe TAC que dans le groupe FAC. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 22,4 % des patientes du groupe TAC (dont 20,3 % liés au traitement), et chez 4,2 % des patientes du groupe FAC (dont 3,3 % liés au traitement) ; principalement des neutropénies fébriles, et des troubles digestifs. La mortalité a été de 4,7 % dans le groupe TAC versus 6,6 % dans le groupe FAC; majoritairement en lien avec des complications du cancer du sein.

### **Remarques :**

Compte tenu de la méthodologie de l'étude GEICAM, ses résultats ne peuvent être transposés à la pratique actuelle. En effet, depuis la publication des résultats de l'étude PACS01 ayant montré la supériorité du schéma 3 FEC 100 (5-FLUOROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) suivis de 3 cycles de TAXOTERE sur l'administration de 6 cycles de FEC en termes de survie sans progression et de survie globale à 5 ans, TAXOTERE est prescrit selon ce schéma séquentiel dans le cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire<sup>7</sup>, et non selon le protocole TAC évalué dans l'étude GEICAM.

De plus, l'étude ayant débuté en 1999, les recommandations actuelles de recherche systématique de l'expression tumorale des récepteurs HER2 n'ont pu être suivies et la recherche du statut HER2 a été réalisée a posteriori avec un peu plus d'un tiers de données manquantes, ce qui limite fortement la portée de ces résultats. L'analyse en sous-groupe montrait la non efficacité du protocole TAC chez les patientes HER2+ (HR=0,9 ; IC 95 % [0,3;2,7]). Ainsi, la possibilité de traitement par trastuzumab pour les patientes éligibles à ce traitement ne devrait pas être recommandée, ce d'autant que le protocole TAC n'est pas répertorié dans les protocoles envisagés en cas d'hyperexpression HER2 selon le NCCN<sup>8</sup>. De plus, son utilisation imposerait de décaler la première administration de trastuzumab après le dernier cycle de TAC afin de ne pas administrer de façon concomitante trastuzumab et anthracycline.

Enfin, la toxicité hématologique du protocole TAC et en particulier le risque de neutropénie fébrile (15 % versus 2,7 %), incite à la prudence dans l'utilisation de ce protocole dans une population à risque moindre de rechute dans la présente extension d'indication (patiente sans envahissement ganglionnaire).

---

<sup>7</sup> Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006;24:5664-71.

<sup>8</sup> National Comprehensive Cancer Network. [<http://www.nccn.org/ordertemplates/default.asp?did=106>] accédé le 05/02/2015.

## 09.4 Programme d'études

Sans objet.

### 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

En l'absence de contre-indication, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein comprend des anthracyclines et des taxanes. Depuis la fin des années 90, les chimiothérapies à base d'anthracyclines sont reconnues plus efficaces en tant que traitement adjuvant que les chimiothérapies sans anthracyclines. Le protocole FEC 100 (5-FLUROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) habituellement utilisé en Europe, est préféré au FAC 50 (5-FLUROURACILE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) pour sa moindre cardiotoxicité.

D'après les dernières recommandations ESMO (2012), une administration séquentielle de ces molécules est plus efficace qu'une administration concomitante<sup>9,10</sup>. De plus, en France, depuis la publication des résultats de comparaison de l'étude PACS 01 ayant montré la supériorité du schéma 3 FEC 100 suivis de 3 cycles de TAXOTERE sur l'administration de 6 cycles de FEC en termes de survie sans progression et de survie globale à 5 ans, TAXOTERE est prescrit selon ce schéma séquentiel dans le cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire<sup>11</sup>. D'après avis d'expert, le schéma séquentiel 3 FEC 100 suivis de 3 TAXOTERE 100 est également la pratique chez les patientes sans envahissement ganglionnaire éligibles à une chimiothérapie adjuvante.

**Compte tenu de ces recommandations, de la toxicité hématologique du protocole TAC et de l'impossibilité de transposer l'étude GEICAM à la pratique réelle selon le statut HER2, TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide selon le protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE), n'a pas de place en traitement adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein opérable, à risque moindre de rechute du fait de l'absence d'envahissement ganglionnaire.**

---

<sup>9</sup> Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.

<sup>10</sup> Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24.

<sup>11</sup> Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.



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

### 011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du sein engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables du protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) décrit dans l'indication de l'AMM est insuffisant, compte tenu en particulier de sa toxicité hématologique dans une population à risque moindre de rechute.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Compte tenu des bénéfices d'un schéma séquentiel (3 FEC 100 puis 3 TAXOTERE 100), de la toxicité hématologique du protocole TAC et de l'impossibilité de transposer les résultats de l'étude GEICAM à la pratique réelle, TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide selon le protocole TAC, n'a pas de place en traitement adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein opérable, à risque moindre de rechute du fait de l'absence d'envahissement ganglionnaire.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

En France métropolitaine, l'incidence du cancer du sein est estimée à environ 48 800 nouveaux cas par an<sup>1</sup>. Il se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers par sa fréquence avec 31,5% des nouveaux cas de cancers chez la femme<sup>1</sup>. Il représente également la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 900 décès estimés en 2012<sup>1</sup>, ce qui représente 18,8 % des décès féminins par cancer. L'incidence de ce cancer qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005, avec 56,3 cas pour 100 000 personnes-années en 1980, 97,8 en 2005 et 88,0 en 2012<sup>1</sup>. La mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995 puis a diminué significativement jusqu'en 2012, avec une diminution moyenne de la mortalité de - 0,6 % par an entre 1980 et 2012, et de - 1,5 % par an entre 2005 et 2012<sup>1</sup>. En France, le poids du cancer du sein sur la santé publique est donc important (939 297 DALYS, zone Euro A, estimation 2004). Avec un plus faible nombre de patients concernés, le poids concernant la sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire reste significatif et donc modéré.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats d'efficacité disponibles et en l'absence de gain en termes d'amélioration de la qualité de vie, il est attendu de la spécialité TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide selon le protocole TAC, chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, un impact faible en termes de morbi-mortalité et aucun impact en termes de qualité de vie. De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique en France n'est pas assurée. En effet, le schéma évalué dans l'étude de phase III fournie n'est pas celui recommandé en pratique.

Par ailleurs, il n'est pas attendu de TAXOTERE, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide au cours du protocole TAC, d'impact sur l'organisation des soins. Ainsi, ce protocole ne répond pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour TAXOTERE en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le cadre du protocole TAC, chez les patientes atteintes de cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAXOTERE est insuffisant dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, selon le protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE).**

**Toutefois la Commission souligne l'intérêt de la place de TAXOTERE en France dans le schéma séquentiel 3 FEC 100 (5-FLUROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE) suivis de 3 TAXOTERE.**

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## **011.3** Population cible

Sans objet.

# **012** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, aux posologies de l'AMM, dans le cadre du protocole TAC (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE).**