

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

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.

AMM européenne : 27 novembre 1995 - Rectificatifs : 17 juillet 1998 - 28 août 2000 - 09 janvier 2003.

Motif de la demande : inscription Collectivités dans les extensions d'indications suivantes :

- « 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. »
- « 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 ».

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

docétaxel

1.2 Originalité

Sans objet

1.3 Indications

- 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.

- 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.

- 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

Cf RCP

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC 2003

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

2.2 Médicaments de la même classe pharmacothérapeutique :

- paclitaxel (TAXOL)

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique :

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer du sein en monothérapie ou en association :

Anthracyclines :

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

Autres agents intercalants :

- mitoxantrone (NOVANTRONE)

Alkylants :

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

Antimétabolites :

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

Agents du fuseau :

- vinblastine (VELBE)
- vinorelbine (NAVELBINE)

Analogues de la pyrimidine :

- Gemcitabine (GEMZAR)
- capécitabine (XELODA)

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer du poumon en monothérapie ou en association :

- vinorelbine (NAVELBINE)
- cisplatine (CISPLATYL)

- gemcitabine (GEMZAR)
- étoposide (VEPESIDE SANDOZ)
- doxorubicine (ADRIBLASTINE – DOXORUBICINE ASTA - DOXORUBICINE DAKOTA Pharm - DOXORUBICINE TEVA)
- ifosfamide (HOLOXAN)

3 -ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études ont été déposées dans le dossier, l'une dans le cancer du sein et l'autre dans le cancer du poumon.

3.1 Efficacité

Dans le cancer du sein : TAXOTERE en association à la capécitabine

Etude contrôlée, randomisée en ouvert ayant inclus 511 patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique en échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline.

Les traitements comparés ont été :

- bras docétaxel seul (N=256) : 100 mg /m² à J1 de chaque cycle de 21 jours pendant au moins 6 semaines.

bras docétaxel en association à la capécitabine (N= 255) : docétaxel 75 mg/m² et capécitabine 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période de repos d'une semaine pendant au moins 6 semaines.

critère principal : délai jusqu'à progression de la maladie ou décès

critères secondaires : survie globale, taux de réponse globale évalué par l'investigateur ou par un comité de revue indépendant (CRI)

Caractéristiques des patientes

	docétaxel + capécitabine N= 255	docétaxel N =256
Age médian	52	51
Stade localement avancé (%)	3	2
patients avec plus de 3 sites tumoraux (%)	64	69
Stades du traitement à l'étude		
1 ^{ère} ligne	35	31
2 ^{ème} ligne	48	53
3 ^{ème} ligne	17	16

Résultats :

	docétaxel + capécitabine N= 255	docétaxel N =256	p
Délai jusqu'à progression de la maladie ou décès	186 jours	128 jours	0,0001
médiane de survie globale	442 jours	352 jours	0,0126
Taux de réponse globale (CRI)	32,2%	23,1%	0,025
Taux de réponse globale (évaluation par l'investigateur)	41,6%	29,7%	0,0058

En comparaison à la monothérapie par docétaxel, l'association docétaxel/capécitabine a prolongé de 58 jours le délai de progression de la maladie (ou décès) et de 90 jours la survie médiane.

Dans le cancer du poumon : TAXOTERE en association au cisplatine

Etude randomisée en ouvert, ayant porté sur 1 218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résécable (stade IIIB ou IV) avec un indice de Karnofsky de 70% ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication. Les patients ont été inclus dans l'un des trois groupes suivants :

- 408 patients dans le groupe taxotère 75 mg/m² en perfusion d'une heure suivie par du cisplatine à 75 mg/m² en perfusion de 30-60 minutes toutes les 3 semaines
- 406 patients dans le groupe taxotère 75 mg/m² en perfusion d'une heure en association au carboplatine (AUC 6 mg/ml x mn) en perfusion de 30-60 minutes toutes les 3 semaines.
- 404 patients dans le groupe vinorelbine 25 mg / m² administrée à J1, J8, J15 et J22 suivi par cisplatine à 100 mg/m² administré à J1 du cycle, répété toutes les 4 semaines. Cette association constitue le traitement de référence, en France notamment.

critère principal : survie globale.

critères secondaires : temps jusqu'à progression, taux de réponse, tolérance, qualité de vie (EuroQoL-5D¹).

¹ mesure de l'état général du patient par un questionnaire et par une échelle visuelle

Résultats :

	Taxotère – cisplatine N=408	Vinorelbine- cisplatine N=404	Analyse statistique
Survie globale			
Survie médiane	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC97,2% : 0,937 ; 1,342]*
Taux de survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4% [IC95% : -1,1 ; 12,0]
Taux de survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2% [IC95% : 0,2 ; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines)	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC95% : 0,876 ; 1,216]
Taux de réponse global	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1% [IC95% : 0,7 ; 13,5]

*Corrigé pour les comparaisons multiples et ajustés pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluable.

La survie globale médiane a été améliorée d'un mois dans le groupe traité par taxotère/cisplatine (11,3 mois [IC à 95% : 10,1 – 12,4]) par rapport au groupe vinorelbine/cisplatine (10,1 mois [IC à 95% : 9,2 – 11,3]) (p=0,044).

Le taux de réponse globale observé dans le groupe taxotère/cisplatine a été de 31,6% (IC à 95% 27,1 - 36,4) et celui du groupe vinorelbine/cisplatine 24,5% (20,4 – 29,0) (p=0,029).

Il n'a pas été observé de différence entre l'association taxotère-cisplatine et l'association vinorelbine/cisplatine sur le temps jusqu'à progression de la maladie.

La détérioration de la qualité de vie a été moins importante chez les patients traités par taxotère/cisplatine, que celle des patients sous vinorelbine/cisplatine (p=0,016). Toutefois les patients dans le bras vinorelbine –cisplatine ont été exposés à des doses de cisplatine plus élevées (100 mg/m² contre 75 mg/m²) ainsi qu'à une fréquence d'administration des cytotoxiques plus importante (4 fois contre une administration unique).

Autres données :

Dans une étude de phase III publiée², ayant comparé l'association cisplatine-paclitaxel à trois autres associations : cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docetaxel ou carboplatine-paclitaxel chez 1 207 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable (stade IIIB ou IV).

Aucune différence significative entre les 4 bras ni en efficacité, ni en tolérance n'a pu être mise en évidence. L'association cisplatine-gemcitabine a donné un délai jusqu'à progression plus long que les autres associations (de 0,5 à 1,1 mois) mais son profil

² Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer, schiller, N Engl J Med, vol. 346, No 2 january 10, 2002

de tolérance a été médiocre avec 9% de toxicité de grade 3, 4 et 5% rénales contre 3% dans le bras cisplatine-paclitaxel.

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'association Taxotère et capécitabine ont été :

- neutropénie (63% de grade 3 / 4)
- syndrome main-pied (63% dont 24% de grade 3 / 4)
- alopecie (41% dont 6% de grade 3 / 4)
- altération des ongles (14% dont 2% grade 3 / 4)
- stomatite (67% dont 18% de grade 3 / 4)
- diarrhée (64% dont 14% de grade 3 / 4)
- vomissements (33% dont 4% de grade 3 / 4)

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'association Taxotère et cisplatine ont été :

- neutropénie (91% dont 51,5% de grade 3 / 4)
- alopecie (73,6%)
- troubles neurosensoriels (40,4% dont 3,7% de grade 3)

Conclusion

Dans le cancer du sein

Le délai jusqu'à progression de la maladie observé sous association docétaxel/capécitabine (186 jours) a été supérieur à celui observé sous monothérapie par docétaxel (128 jours) ($p < 0,0001$). En comparaison à la monothérapie par docétaxel, la survie médiane a été améliorée de 90 jours ($p = 0,0126$).

Dans le cancer du poumon

La survie globale médiane du groupe traité par taxotère/cisplatine (11,3 mois) a été améliorée d'un mois par rapport à celle du groupe vinorelbine/cisplatine (10,1 mois) ($p = 0,044$).

Le taux de réponse globale observé sous association taxotère/cisplatine (31,6%) a été statistiquement supérieur à celui observé sous vinorelbine/cisplatine (24,5%).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux traitements sur le temps jusqu'à progression de la maladie ($p = 0,617$).

La tolérance globale du taxotère en association dans les deux études a été similaire à celle des produits de comparaison. Il n'y a pas eu d'événement indésirable nouveau en dehors de ceux déjà connus pour être liés au produit.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Dans l'extension d'indication cancer du sein

Le cancer du sein localement avancé ou métastatique engage le pronostic vital ;
TAXOTERE, en association à la capécitabine, est un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
TAXOTERE est déjà inscrit dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- en monothérapie après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- en association à la doxorubicine chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses (hormonothérapie, protocoles de chimiothérapie) ;

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

Dans l'extension d'indication cancer du poumon

Le cancer du poumon engage le pronostic vital ;
TAXOTERE en association au cisplatine est un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention (en association au cisplatine) ou de 2^{ème} intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

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

4.2 Amélioration du service médical rendu

En association à la capécitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission.

En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le Cancer du sein

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines, des traitements à base de taxanes, vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile) sont utilisés. A ce titre, l'association taxotère - capécitabine s'intègre dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules

Au stade localement avancé, non résécable ou métastatique du cancer bronchique non à petites cellules, un traitement systémique par chimiothérapie est indiqué. TAXOTERE associé au cisplatine représente une alternative à l'association la plus utilisée : vinorelbine – cisplatine.

4.4 Population Cible

Dans le Cancer du sein

En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 patientes (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- L'incidence du cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé a été de 17 800 parmi lesquels 70% ont reçu une chimiothérapie et 30% ont reçu une hormonothérapie.
- On estime que près de la moitié des cas (avis d'expert) traités par hormonothérapie première recevront secondairement une chimiothérapie.

Par conséquent, 15 100 patientes avec un cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé recevront une chimiothérapie.

Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 1^{ère} ligne :

Il est approché par les résultats de l'étude Taxtrack fournie par la firme : 60% des patientes en 1^{ère} ligne métastatique ne sont pas traitées par une anthracycline, et donc éligible en 1^{ère} ligne, soit environ 9 060³ patientes.

³ Ce chiffre est cohérent avec l'estimation du nombre de patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante lors du diagnostic, soit, si l'on retire les 3 000 patientes diagnostiquées au stade métastatique d'emblée qui n'ont donc pas encore reçu d'anthracyclines (la chimiothérapie est administrée dans 80% et comportant une anthracycline dans 85% des cas) : 14 800 (80% x 85%) : 10 000

Environ 6 000 patientes (15100 x 40%) recevront une chimiothérapie de 1^{ère} ligne comportant une anthracycline.

Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 2^{ème} ligne :

Malgré un taux d'échec aux anthracyclines limité à 40% (avis d'expert), on estime que la grande majorité des patientes traitées par une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracycline va rechuter un moment ou un autre de l'évolution de la maladie (échec propre au traitement ou dose cumulative limitant la réadministration d'anthracycline) et recevra une chimiothérapie de seconde ligne.

La population cible de taxotère-capécitabine en traitement d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé serait de l'ordre de 15 000 patientes.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules

En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 27743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur la cancer 2003).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 80% à 85% des cas soit 22 194 à 23 582 patients.

Les stades avancés ou métastatiques correspondent aux stades IIIA, IIIB et IV. Les stades avancés IIIA (14,1% des cas incidents), sont exclus car ils relèveraient d'un traitement chirurgical.

Ainsi, parmi les CBNPC, les stades IIIB et IV représenteraient près de 63% (Etude KBP- 2000 Rev Mal Respir, 2002, 19, 727-734).

En conséquence, la population cible de TAXOTERE dans cette extension d'indication serait de 14 000 à 15 000 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 les deux extensions d'indication.