

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 juillet 2005

TAXOTERE 20 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 517-9)

TAXOTERE 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 518-5)

Laboratoire AVENTIS

docétaxel

Liste I

Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 20 octobre 2004

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication «TAXOTERE (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

docétaxel

1.2. Indications

Cancer du sein

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.

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

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.

1.3. Posologie

Cancer de la prostate

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m². La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	Antinéoplasiques
C	Alcaloi des végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
D	Taxanes
02	docétaxel

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :
Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- mitoxantrone (NOVANTRONE) solution injectable pour perfusion
- estramustine (ESTRACYT) 140 mg, gélule

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier a comporté une étude pivot (TAX 327) de phase III, randomisée ouverte ayant inclus 1 006 patients atteints d'un cancer de la prostate métastaté hormono-résistant¹. Cette étude a comparé TAXOTERE administré selon 2 schémas : toutes les semaines ou toutes les trois semaines en association à la prednisone, au traitement de référence, mitoxantrone (NOVANTRONE) administrée toutes les trois semaines en association à la prednisone. La durée de l'étude a été de 2 ans.

Dans chaque bras, les patients inclus ont été randomisés (1:1:1).

Traitements étudiés :

- groupe 1 : 335 patients ont reçu 75 mg/m² de docétaxel (à J1) et 5 mg de prednisone 2 fois/jour pour un cycle de 3 semaines. La durée d'administration est de 10 cycles.
- groupe 2 : 334 patients ont reçu 30 mg/m² de docétaxel (à J1, J8, J15, J22, J29) et 5 mg de prednisone 2 fois/jour pour un cycle de 6 semaines. La durée d'administration est de 5 cycles.
- groupe 3 : 337 patients ont reçu 12 mg/m² de mitoxantrone (à J1) et 5 mg de prednisone 2 fois/jour pour un cycle de 3 semaines. La durée d'administration est de 10 cycles.

La prednisone pouvait être remplacée par la prednisolone.

Critère principal : survie globale.

Critères secondaires : réduction du taux de PSA², taux de réponse tumorale (correspondant à une réduction de 50% des lésions), amélioration de la qualité de vie, réduction de la douleur.

L'échelle PPI (Present Pain Intensity), est l'évaluation verbale de la douleur avec un score allant de 0 à 5. L'AS (Analgesic Score), est calculé quotidiennement : 1 point est accordé pour la prise d'une dose standard d'analgésique non narcotique, 2 points pour un analgésique narcotique.

La réduction de la douleur est évaluée chez les patients ayant un score PPI 2 et/ou un score AS 10. La réponse à la douleur est définie comme une réduction 50% d'utilisation d'analgésiques ou comme une réduction de 2 points sur l'échelle PPI.

Résultats :

Résultats sur le critère principal :

L'âge médian des patients a été de 68 et 69 ans selon le groupe.

Les traitements antérieurs, quelque soit le groupe, avaient été la chirurgie (50%) et la radiothérapie (50%). Tous les patients avaient reçu une hormonothérapie.

La médiane de survie a été de 18,92 mois dans le groupe 1, de 17,38 mois dans le groupe 2 contre 16,49 mois dans le groupe comparateur, groupe 3.

¹ L'hormono-résistance se caractérise par l'élévation première de l'antigène PSA, précédent en moyenne de 6 mois l'apparition des signes cliniques témoignant de l'évolution tumorale locale et générale.

L'évolution se fait alors de manière constante vers le décès après une médiane de survie de l'ordre de 12 mois.

² La réduction du PSA doit être 50% et maintenue pendant au moins 3 semaines (avec à la base un taux de PSA 20 ng/ml.)

La différence a été statistiquement significative entre les groupes 1 et 3 ($p=0,0094$, correspondant à un risque relatif de 0,761). Elle n'a pas été significative entre le groupe 2 et le groupe comparateur.

La survie estimée à 24 mois (Kaplan-Meier) a été de 37,2% dans le groupe 1, de 29,9% dans le groupe 2 contre 28,5% dans le groupe 3.

Résultats sur les critères secondaires :

- Douleur

A l'inclusion, quelque soit le groupe, les patients ont eu un score PPI de 1. Le score AS a été de 4 dans le groupe 1, de 3,8 dans le groupe 2 et de 3,1 dans le groupe 3.

Une réduction des douleurs a été observée chez 34,6% des patients du groupe 1 ($n=153$, $p=0,0107$), 31,2% des patients du groupe 2 ($n=154$, $p=0,0798$) contre 21,7% du groupe mitoxantrone ($n=157$).

La durée médiane de réduction de la douleur a été de 3,55 mois pour le groupe docétaxel toutes les 3 semaines, 5,55 mois pour le groupe docétaxel toutes les semaines, contre 4,83 mois pour le groupe mitoxantrone. La différence n'a pas été significative par rapport au groupe mitoxantrone.

- PSA

Une réduction du PSA a été observée chez 45,4% des patients du groupe 1 ($n=291$, $p=0,0005$), chez 47,9% des patients du groupe 2 ($n=282$, $p<0,0001$) contre 31,7% du groupe mitoxantrone ($n=300$).

La durée médiane de réduction du PSA a été de 7,72 mois pour le groupe docétaxel toutes les 3 semaines, 8,25 mois pour le groupe docétaxel toutes les semaines, contre 7,79 mois pour le groupe mitoxantrone. La différence n'a pas été significative par rapport au groupe mitoxantrone.

- Réponse tumorale

Une réponse tumorale a été observée chez 12,1% des patients du groupe 1 ($n=141$, $p=0,1112$), 8,2% des patients du groupe 2 ($n=134$, $p=0,5853$) contre 6,6% du groupe 3 ($n=137$).

- Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée chez 815 patients selon le score TOI (Trial Outcome Index) et le questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)³. Une amélioration de la qualité de vie a été observée chez 22% des patients du groupe docétaxel toutes les 3 semaines ($n=278$, $p=0,009$), chez 23% des patients du groupe docétaxel toutes les semaines ($n=270$, $p=0,005$) contre 13% chez les patients du groupe mitoxantrone ($n=267$). La différence est significative par rapport au groupe mitoxantrone.

³ FACT-P est une échelle évaluant le bénéfice en terme de qualité de vie pour les items spécifiques du cancer de la prostate : perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire et intestinale. Le score varie de 0 à 156. Les patients améliorant leur qualité de vie augmentent leur score de 16 points entre 2 mesures à au moins 3 semaines d'intervalle.

3.2. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés ont été les suivants :

	Groupe 1 (n=332)	Groupe 2 (n=330)	Groupe 3 (n=335)
Anémie	66,5%	78,4%	57,8%
Neutropénie (grade 3-4)	32%	1,8%	21,7%
Neuropathies (sensorielles et motrices)	32,5%	25,2%	9%
Neuropathies (grade 3-4)	2,7%	2,1%	0,9%
Symptômes gastro-intestinaux (nausées et vomissements)	72,6%	66,1%	57,9%
Symptômes gastro-intestinaux (grade 3-4)	12,3%	10,9%	4,8%
Toxicité cardiaque	26,4%	26,5%	34,9%
Rétention d'eau	24,4%	16,1%	4,5%
Toxicité pulmonaire	26,5%	24,5%	18,2%

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 10,8% dans le groupe 1, 16,4% dans le groupe 2 contre 10% dans le groupe comparateur.

Les arrêts de traitement pour progression de la maladie ont été plus importants dans le groupe mitoxantrone (56%) que dans les groupe docétaxel (38% dans le groupe 1, 35% dans le groupe 2).

Il s'est produit plus d'événements de grade 3-4 dans le groupe TAXOTERE que dans le groupe mitoxantrone (45,8 % contre 34,6 %).

Les toxicités unguéales propres au TAXOTERE ont été relativement fréquentes (29,5% contre 7,5%) entraînant parfois un arrêt du traitement.

La toxicité cardiaque s'est traduite par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une réduction majeure de la FEVG était définie comme une diminution d'au moins 10% par rapport à la limite inférieure physiologique de la FEVG. Cette réduction majeure a été observée chez 1% des patients du groupe 1 (p 0,0015), 2% du groupe 2 (p 0,05) et 7% du groupe 3.

3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III, randomisée ouverte ayant inclus 1006 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, 2 schémas d'administration du docétaxel (toutes les semaines ou toutes les 3 semaines) associé à la prednisone ont été comparés à l'administration de la mitoxantrone associée à la prednisone.

La médiane de survie (critère principal) a été prolongée d'environ 2 mois dans le groupe recevant docétaxel toutes les 3 semaines par rapport au groupe traité par mitoxantrone (18,92 mois contre 16,49 mois ; p=0,0094). La réduction du risque relatif de survenue de décès a été de 24%.

Il a été observé dans le groupe docétaxel + prednisone une diminution de la douleur chez 34,6% des patients contre 21,7% dans le groupe mitoxantrone + prednisone et une réduction du taux de PSA chez 45,4% contre 31,7%. Les durées médianes de réduction des deux paramètres n'ont pas différé entre les deux groupes.

La qualité de vie a été améliorée chez 22% du groupe traité par docétaxel toutes les 3 semaines, contre 13% chez les patients du groupe mitoxantrone (p=0,009).

En dehors de la toxicité cardiaque (26,4% dans le groupe docétaxel toutes les 3 semaines contre 34,9% dans le groupe mitoxantrone), la mitoxantrone associée à la prednisone a présenté un meilleur profil de tolérance que le docétaxel associé à la prednisone.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer de la prostate est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un poids de santé publique important. Les patients relevant de l'indication de la spécialité TAXOTERE représentent un poids de santé publique important.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle de l'affection des patients concernés, il existe un besoin thérapeutique non couvert en termes de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des autres thérapeutiques existantes, la spécialité TAXOTERE pourrait avoir un impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie de ces patients. Cet impact est faible.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité TAXOTERE. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de traitement curatif du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. Les principaux objectifs de traitement sont la réduction des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et de la survie globale.

Recommandations de l'Association Française d'Urologie (2002) :

« La chimiothérapie actuellement disponible n'a pas démontré de gain thérapeutique en mono ou polychimiothérapie ou en association avec l'estrามustine. Elle apporte 6,5% à 8,7% de réponses objectives, sans amélioration de la survie et induit une toxicité non négligable⁴. En l'absence de contexte clinique symptomatique, la proposition d'une chimiothérapie doit s'effectuer dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

⁴ Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999 : a decade of progress? Ann Oncol.2000

Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993

Seule la mitoxantrone peut être recommandée pour son effet prouvé sur la qualité de vie des patients⁵.

L'association mitoxantrone (NOVANTRONE 12 mg/m² toutes les 3 semaines) et prednisone (10 mg/j) est le traitement de référence recommandé en phase symptomatique d'échappement hormonal. Le bénéfice sur l'amélioration de la qualité de vie des patients symptomatiques (par réduction des douleurs métastatiques et des troubles de l'humeur) et de l'état général, est démontré. La baisse de PSA est de 33 à 38%. La toxicité est modérée (neutropénie). La survie médiane est de 11 mois⁶.

L'estrามustine semble potentialiser d'autres inhibiteurs du fuseau en se fixant sur la tubuline et est ainsi prescrite en association à ces chimiothérapies (étoposide, vinblastine, taxanes) dans de nombreuses études ».

Dans une étude de phase III, randomisée ouverte ayant inclus 1 006 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, la médiane de survie, critère principal, a été augmentée d'environ 2 mois dans le groupe docétaxel toutes les 3 semaines comparé au groupe traité par mitoxantrone (18,92 mois contre 16,49 mois, p=0,0094). En dehors de la toxicité cardiaque, la mitoxantrone associée à la prednisone a présenté un meilleur profil de tolérance que le docétaxel associé à la prednisone.

4.4. Population cible

La population cible de TAXOTERE, en association à la prednisone ou à la prednisolone, est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique hormono-résistant regroupant deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée et hormono-résistant
- les stades localement avancés (T3 et T4) qui évolueront vers le stade métastatique et connaîtront un échec à l'hormonothérapie à un moment ou un autre de leur évolution.

Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

- en France, une projection estime l'incidence du cancer de la prostate à environ 55 000 cas en 2004⁷.
- le stade métastatique représente 20% des cas incidents de cancer de la prostate⁸.
- selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18% présentaient un stade localement avancé (T3 à T4).
- selon l'EPAR, l'hormonothérapie est efficace dans 90% des cas chez des patients présentant un stade localement avancé ou métastatique. Cependant une évolution vers une hormono-résistance est constatée habituellement dans un délai médian de 18 mois chez ces patients.

Sur la base de ces données, le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée et hormono-résistant est estimé à 9 900 patients. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé évoluant vers le stade métastatique et hormono-résistant est estimé à 8 900 patients.

⁵ Petrylac DP. Chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Urology 1999

⁶ Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahm MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer. J Urol. 2000

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 1996

⁷ Soulié M. Progrès en Urologie (2004), 14, 913-955

⁸ Villers A, Soulié M, Culine S. Epidémiologie et dépistage du cancer de la prostate Oncologie 2004

Au total, la population cible de TAXOTERE en association à la prednisone ou à la prednisolone est estimée à environ 19 000 patients 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.