



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 JUIN 2020

docétaxel
TAXOTERE (20 mg/1 ml, 80 mg/4ml, 160 mg/8ml), solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

► Quel progrès ?

TAXOTERE (docétaxel) en association à l'ADT apporte un progrès thérapeutique par rapport à l'ADT seul, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association soit au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie ou bien sur l'ADT plus acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone. Ces deux stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seul. Récemment l'apalutamide a intégré l'arsenal thérapeutique avec une démonstration d'un gain aussi en termes de survie globale dans ce contexte.

Place de TAXOTERE (docétaxel) dans la stratégie thérapeutique :

TAXOTERE (docétaxel) administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de TAXOTERE (docétaxel) versus apalutamide ou acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.

Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient et le profil de tolérance de chaque médicament.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. »
SMR	Important.
ASMR	Compte tenu de : - la démonstration d'une supériorité de l'association TAXOTERE + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (critère de jugement principal) dans une étude (57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 44,0 mois dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 13,6 mois en faveur du groupe docétaxel (HR = 0,61, IC95[0,47 ; 0,80]).), mais sans confirmation de ce bénéfice dans une deuxième étude, ce qui introduit une incertitude quant au bénéfice réel, - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, - du profil de tolérance cumulatif marqué par une toxicité hématologique (neutropénie et neutropénie fébrile), digestive (une diarrhée), la Commission accorde à TAXOTERE en association à l'ADT une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».
ISP	TAXOTERE n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	TAXOTERE (docétaxel) administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. En l'absence de donnée comparative, la place de TAXOTERE vis-à-vis l'acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone) ou l'apalutamide, reste à déterminer. Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient et le profil de tolérance de chaque médicament.
Population cible	La population cible de TAXOTERE (docétaxel) est estimée à un maximum de 13 500 patients par an selon son libellé de l'AMM. Compte tenu de la prise en compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités avant l'instauration d'une chimiothérapie par TAXOTERE, la Commission considère qu'en l'absence de données épidémiologiques spécifiques, cette estimation de la population cible de TAXOTERE dans cette indication est largement surestimée.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité TAXOTERE (docétaxel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans l'extension d'indication suivante : « TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. ».

TAXOTERE (docétaxel) est un agent antinéoplasique indiqué dans différents cancers, dont le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures ou encore le cancer de la prostate au stade hormono-résistant. Des génériques du docétaxel sont pris en charge en France depuis juin 2010.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer de la prostate

TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

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

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 sur-expression 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 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.

03 POSOLOGIE

« Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour. [...] »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques années¹.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes. Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé, avec extension ganglionnaire ou métastatique)².

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15% des cancers de la prostate) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29%³.

La survie médiane du cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales⁴.

Le traitement de 1^{ère} ligne métastatique de l'adénocarcinome hormono-sensible repose sur la suppression androgénique (ADT), en association soit au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie⁵ ou bien sur l'ADT plus acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone) ou à l'apalutamide. Ces stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul.

¹ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 30 mars 2018).

² AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> (consulté le 30 mars 2018).

³ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 30 mars 2018)

⁴ EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA (consulté le 30 mars 2018) : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf

⁵ Recommandations de l'ASCO 2014 et de l'ESMO 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate> (consulté le 30 mars 2018)

La suppression androgénique peut se faire soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes (agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes), soit par castration chirurgicale : pulpectomie / orchidectomie⁶.

En conséquence, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, il persiste dans cette indication, un besoin à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients, souvent altérée par le profil de tolérance des hormonothérapies.

⁶ AFU. Traitement « hormonal » Suppression androgénique pour le cancer de la prostate. Disponible en ligne : <http://www.urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/traitement-hormonal-suppression-androgenique-pour-le-cancer-de-la-prostate.html>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAXOTERE (docétaxel) sont les thérapeutiques recommandées au même stade de la stratégie en 1ère ligne soit seuls ou en association : les analogues de LH-RH ou les antagonistes de LH-RH ainsi que les médicaments ayant une action de blocage périphérique sur les androgènes.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Analogues de la LH-RH						
ZOLADEX (goséréline) <i>AstraZeneca</i>	Non	Cancer de la prostate métastaté. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA)	Dernier RI : 07/09/16	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Non	Cancer de la prostate hormono-dépendant métastatique, ou cancer localement avancé seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie	Dernier RI : 16/03/16	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique	Dernier RI : 01/07/15	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001	Oui
ENANTONE (leuproréline) <i>Takeda</i>	Non	Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (LP 3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg)	Dernier RI : 05/12/18	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007	Oui
ELIGARD (leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	Non	Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant	Dernier RI : 22/06/16	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la prise en	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
					charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015.	
Antagoniste de la LH-RH						
FIRMAGON (dégarelix) <i>Ferring</i>	Non	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant	Dernier RI : 04/02/15	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle en 2009	Oui
Anti-androgène						
XTANDI (enzalutamide) <i>Astellas Pharma</i>	Non	ATU de cohorte d'extension dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron ou docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	-	-	-	ATU
ERLEADA (apalutamide) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	« Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »	En cours d'évaluation par la CT			Non
Inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes (CYP17)						
ZYTIGA (acétate d'abiratéron) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) <u>à haut risque nouvellement diagnostiqué</u> chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	16/05/18	Important	ASMR modérée (ASMR III) en association à la suppression androgénique (ADT) par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.1 Comparateurs non médicamenteux

Castration chirurgicale.

► Conclusion

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents de TAXOTERE (docétaxel) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible sont ZYTIGA (acétate d'abiratéron) et ERLEADA (apalutamide). Compte tenu d'un développement concomitant pour cette indication, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces médicaments. L'indication de ZYTIGA étant restreinte aux patients ayant un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et à haut risque, il s'agit d'un comparateur uniquement dans une sous-partie de l'indication AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Pour le traitement du cancer de la prostate métastatique au stade hormono-naïf, soit les patients : - Débutant un traitement par suppression androgénique ou l'ayant débuté dans les 12 dernières semaines ; et - Ayant un score de performance suffisant pour 6 cycles d'une chimiothérapie par docétaxel.
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Oui	Population de l'AMM
Espagne	En cours	NA
Italie	Oui	Pour le traitement du cancer de la prostate métastatique au stade hormono-sensible
Etats-Unis	AMM non sollicitée aux Etats-Unis	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé repose sur les résultats de :

- l'étude CHARTED comparative versus la suppression androgénique (Androgen deprivation therapy, ADT)
- l'étude GETUG-AFU15 comparative versus la suppression androgénique (Androgen deprivation therapy, ADT)

Ces deux études sont analysées ci-dessous.

Le laboratoire a déposé également :

Une étude STAMPEDE de phase II/ III ayant inclus 11 cohortes de patients et dont la première phase dite pilote visait l'évaluation de la tolérance de différents médicaments dont certains hors AMM : celecoxib, oestradiol transdermique, association enzalutamide/abiratéron dans une population atteinte d'un cancer de la prostate mais hétérogène : localement avancé (hors du champ de l'AMM actuelle) ou métastatique. La taille de l'échantillon n'était pas définie à priori dans le protocole et aucun contrôle sur l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests n'était précisé lors de la phase d'évaluation de l'effet du traitement dans les 11 cohortes. Compte tenu de ces limites, les données de cette étude ne seront pas retenues.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude CHAARTED

Référence	Chemohormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer ^{7, 8, 9}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00309985
Objectif principal de l'étude	Evaluer la capacité d'une chimiothérapie précoce à améliorer la survie globale des patients débutant une suppression androgénique (ADT) pour la prise en charge d'un cancer de la prostate métastatique.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert et en groupe parallèle, comparative versus suppression androgénique (ADT) seule.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 28 juillet 2006. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : - de la survie globale (critère de jugement principal) : 23 décembre 2013 - des autres critères de jugement : 23 décembre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse de suivi long terme : 23 avril 2016 Etude conduite dans 77 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	- Age ≥18 ans. - Cancer de la prostate histologiquement ou cytologiquement confirmé. Les patients ayant déjà initié l'ADT pouvaient être inclus à condition que celle-ci l'ait été dans les 120 jours précédant la randomisation. - Maladie au stade métastatique. A noter qu'initialement seuls les patients présentant un volume tumoral élevé¹⁰ pouvaient être inclus. Cette limite a été levée par un amendement en juillet 2008 permettant l'inclusion des patients quel que soit leur volume tumoral. - Disponibilité d'un scanner dans les 6 semaines précédant la randomisation pour les patients n'ayant pas encore initié l'ADT. Le scanner devait avoir été réalisé dans les 6 semaines précédant l'instauration de l'ADT pour les autres patients¹¹. - Fonctions d'organe adéquates définies par : taux de neutrophiles ≥1 500/mm³, taux de plaquette ≥100 000/mm³, bilirubine totale ≤ la limite normale supérieure (LSN), taux d'ALAT ≤2,5 fois la LSN, clairance de la créatinine ≥30 ml/min, INR et temps de céphaline activée ≤ 1,5 fois la LSN (sauf si prise de traitement anticoagulant à dose stable). - Arrêt de l'hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante au moins 12 mois avant l'instauration des traitements prévus au protocole de l'étude ET n'ayant pas reçu une hormonothérapie pendant plus de 24 mois sans signe de la maladie au moins 12 mois après l'arrêt du traitement adjuvant ou néo-adjuvant. - Pas de chimiothérapie dans le cadre adjuvant ou néo-adjuvant. - Pas d'hormonothérapie antérieure pour le stade métastatique du cancer de la prostate. - Pas de radiothérapie palliative au cours des 30 jours précédant l'instauration de l'ADT. - Score de performance ECOG de 0, 1 ou 2. - Pas d'antécédent tumoral au cours des 5 dernières années, à l'exception des carcinomes basocellulaires et des carcinomes épidermoïdes cutanés.

⁷ Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(8):737–46

⁸ ECOG-ACRIN cancer research group. CHAARTED : ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. Clinical Study Report November 25 2015

⁹ Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087

¹⁰ Un volume tumoral élevé était défini par la présence de métastases viscérales (extra-ganglionnaires) et/ou d'au moins 4 métastases osseuses dont une devait être localisé en dehors de la colonne vertébrale et du pelvis.

¹¹ Si les examens d'imagerie n'étaient pas terminés avant l'instauration de l'hormonothérapie, alors les scanners additionnels devaient être réalisés avant la randomisation.

	- Pas de maladie cardiaque active (angor actif, insuffisance cardiaque symptomatique ou infarctus du myocarde survenu dans les 6 mois précédant la randomisation).
Principaux critères de non inclusion	- Augmentation du taux de PSA et progression entre l'instauration de l'ADT et la randomisation. La progression était définie par une augmentation du nombre de métastases osseuses symptomatiques, une progression selon les critères RECIST OU une détérioration clinique liée au cancer selon l'avis de l'investigateur. - Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant la randomisation OU présence de toxicité liée à celle-ci au moment de la randomisation.
Schéma de l'étude	Stratification selon : • Volume de la maladie (Elevé vs faible) • Age (≥ 70 ans vs < 70 ans) • Score ECOG (0-1 vs 2) • CAB > 30 jours (Oui vs Non) • Hormonothérapie adjuvante (> 12 mois vs ≤ 12 mois) • Utilisation de traitements pour les symptômes osseux approuvés par la FDA (Oui vs Non) RANDOMISATION Groupe A : Suppression androgénique + Docétaxel 75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pour un maximum de 6 cycles Groupe B : Suppression androgénique seule Evaluation du taux de PSA : • toutes les 3 semaines pendant le traitement par docétaxel • au 6^{ème} mois • puis tous les 3 mois Evaluation du taux de PSA tous les 3 mois • Suivi pour l'évaluation du délai avant développement d'une résistance à la castration • Initiation d'une chimiothérapie après progression selon le choix de l'investigateur CAB : blocage androgénique complet ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; FDA : Food and Drug Administration ; PSA : Prostate Specific Antigen.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir : Groupe A : - le docétaxel à la dose de 75 mg/m² administré en perfusion d'une heure au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Le nombre maximum de cycles de docétaxel pouvant être reçu était de 6, - une suppression androgénique (ADT). Celle-ci pouvait correspondre à un blocage androgénique complet, une monothérapie ou une castration chirurgicale, selon le choix de l'investigateur. Les traitements médicamenteux étaient des agonistes ou antagonistes LHRH. A noter que les patients de ce groupe devaient recevoir une prémédication pour réduire le risque de réaction anaphylactoïde aigüe liée à l'administration du docétaxel et de diminuer la sévérité/retarder la survenue des événements de rétention de fluides. Cette prémédication consistait en l'administration de dexaméthasone 8 mg par voie orale 12, 3 et 1 heure avant la perfusion de docétaxel. La diphényldramine pouvait également être utilisée. Les modifications de dose du docétaxel étaient autorisées et étaient réalisées selon le choix de l'investigateur. Groupe B : - une suppression androgénique (ADT). Celle-ci pouvait correspondre à un blocage androgénique complet, une monothérapie ou une castration chirurgicale, selon le choix de l'investigateur. Dans les 2 groupes l'ADT était poursuivie tout au long de l'étude. Lors du développement d'une résistance à la castration, les investigateurs étaient encouragés à continuer l'ADT mais pouvaient décider de l'arrêter s'ils estimaient que c'était dans l'intérêt du patient. Traitements concomitants : Outre la prémédication dans le groupe A, aucun autre traitement concomitant particulier n'était administré.
Critère de jugement principal	Survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Critères de jugement secondaires	6 critères de jugement secondaires d'efficacité ont été évalués : ○ délai avant développement d'une résistance à la castration, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une augmentation du taux de PSA ou d'une progression clinique (i.e. augmentation du nombre de

	métastases osseuses symptomatiques, progression selon les critères RECIST OU détérioration clinique liée au cancer selon l'avis de l'investigateur), ○ délai avant progression clinique, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression clinique, ○ survie sans progression, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une augmentation du taux de PSA ou d'une progression clinique ou du décès du patient (toutes causes confondues), ○ taux de réponse complète sur le taux de PSA, défini par la proportion de patients atteignant un taux de PSA <0,2 ng/ml lors de 2 mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines, ○ corrélation entre la variation du taux de PSA et la survie globale, ○ évolution de la qualité de vie mesurée sur les questionnaires FACT-P¹², FACT-Taxane¹³, FACIT-F¹⁴ et BPI¹⁵. La tolérance était évaluée par la fréquence, le type et la sévérité des événements indésirables.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure un total de 780 patients en considérant : • une médiane de survie globale de 33 mois et 67 mois sous ADT respectivement chez les patients avec un volume tumoral élevé et faible¹, • un gain de 33,3% sur la survie globale médiane dans le groupe A par rapport au groupe B, conduisant à un HR de 1,33 avec une erreur unilatérale de type I de 0,025. Une analyse réalisée après l'observation de 399 décès permettrait d'obtenir une puissance de 80% pour démontrer la supériorité du groupe A par rapport au groupe B sur le critère de jugement principal.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> • <i>Critère de jugement principal : Survie globale</i> La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de survie globale et estimer la médiane et les taux de survie globale. La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test log-rank stratifié. Le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sur le critère de jugement principal, notamment selon l'âge des patients, le score ECOG, l'ethnie, le volume tumoral, le score Gleason, les antécédents de traitements locaux, la durée d'utilisation du CAB et la présence/absence d'événement osseux. • <i>Critères de jugement secondaires d'efficacité</i> Les comparaisons entre les groupes sur les variables catégorielles et continues ont été réalisées à l'aide respectivement d'un test de la somme des rangs de Wilcoxon et d'un test de Fisher exact. Les critères de jugement secondaires évaluant des durées avant événement (survie sans progression, taux de réponse complète sur le PSA, délai avant développement d'une résistance à la castration) ont été évalués de la même façon que le critère principal de survie globale. Les variations de la qualité de vie par rapport à l'instauration sur les différents questionnaires utilisés ont été évaluées par un test des rangs signés de Wilcoxon.

¹² FACT-P : *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer*. Il s'agit d'un auto-questionnaire validé de 39 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients recevant un traitement anti-cancéreux spécifiquement pour la prise en charge du cancer de la prostate. Il est constitué de 4 sous-échelles de domaines fonctionnels (incluant 6 à 7 questions chacune) qui évaluent la capacité physique, la capacité sociale/familiale, l'état émotionnel et le fonctionnement général et de 12 questions additionnelles concernant spécifiquement le cancer de la prostate ; une augmentation du score des items montre une amélioration de la qualité de vie. Chaque item est évalué sur une échelle de Likert allant de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup).

¹³ FACT-Taxane : *Functional Assessment of Cancer Therapy – Taxane*. Cet auto-questionnaire, proche du FACT-P a pour objectif d'évaluer l'impact de la qualité de vie des patients recevant un traitement à base de taxane, notamment dans le but d'évaluer les effets indésirables importants liés à ces traitements. Il inclut les mêmes 4 sous-échelles fonctionnelles que le FACT-P, additionné de 16 questions en lien avec les effets indésirables des taxanes.

¹⁴ FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*. Il s'agit d'un auto-questionnaire de 13 items se focalisant sur l'impact du traitement à long terme des maladies chroniques en termes de fatigue fonctionnelle. Plus le score total obtenu est élevé moins le patient est fatigué. Chaque item est évalué sur une échelle de Likert allant de 1 (tout à fait) à 5 (pas du tout).

¹⁵ BPI : *Brief Pain Inventory*. Auto-questionnaire de 15 items permettant d'évaluer l'intensité de la douleur des patients et son impact sur la vie quotidienne et la qualité de vie.

	Le risque alpha n'était pas contrôlé pour l'analyse des critères de jugement secondaires. • <i>Critères de jugement secondaires de tolérance</i> Les analyses sur la tolérance étaient uniquement descriptives en termes de fréquence, de type et de sévérité des événements indésirables (classification CTCAE 3.0). <u>Population d'analyse</u> <i>Critères d'efficacité</i> : tous les patients randomisés étaient inclus dans les analyses des critères de jugement d'efficacité (population d'efficacité). <i>Critères de tolérance</i> : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins 1 dose de traitement et ayant des données disponibles pour au moins 1 visite de suivi étaient inclus dans les analyses des critères de jugement de tolérance (population de tolérance). <u>Principaux amendements au protocole</u> Non disponible.
--	--

Pour rappel, l'étude CHAARTED est une étude institutionnelle menée par l'ECOG-ACRIN (*Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Imaging Network*) cancer research group.

Résultats :

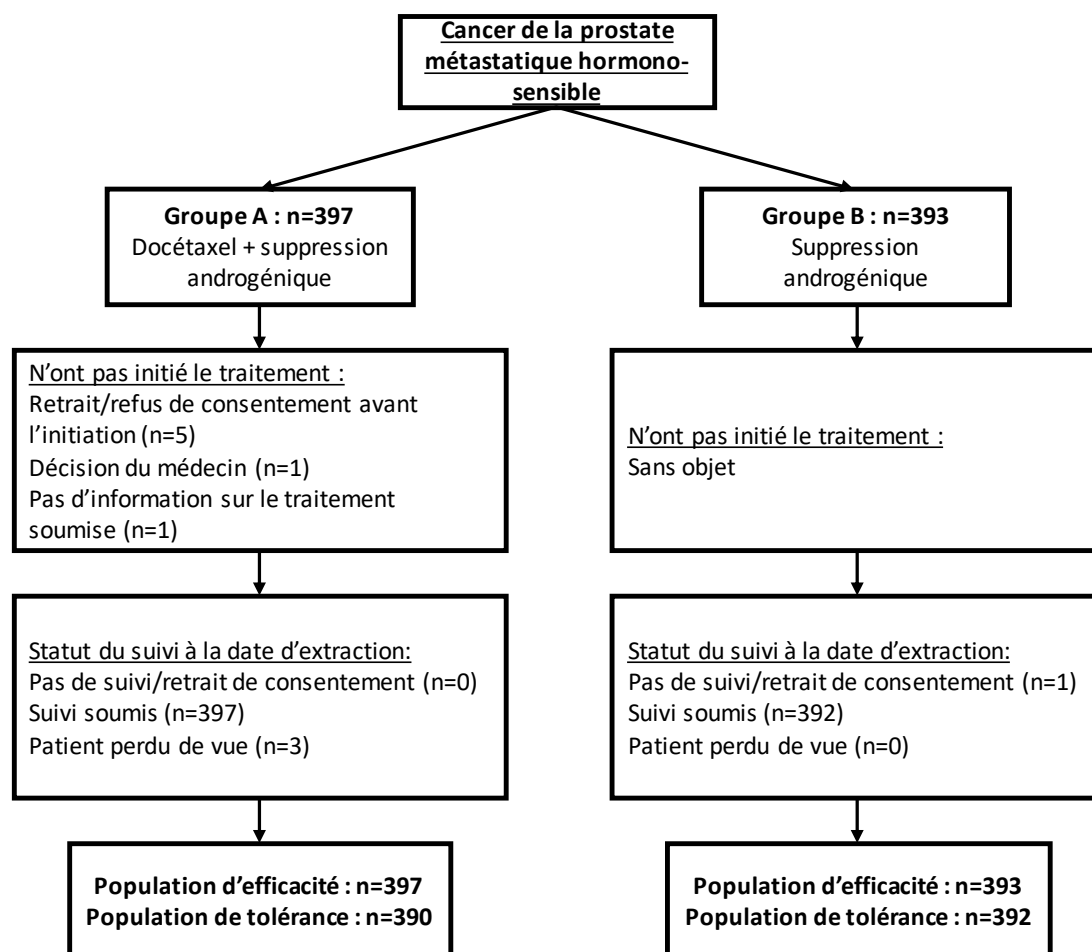
► Effectifs

Au total, 790 patients ont été randomisés, 397 dans le groupe A (docétaxel + ADT) et 393 dans le groupe B (ADT seule). Parmi eux, 7 patients du groupe A (1,7%) n'ont pas reçu le traitement¹⁶. Dans le groupe B, tous les patients ont reçu le traitement mais 1 patient n'avait aucune donnée de suivi disponible et n'a donc pas été inclus dans la population de tolérance.

Au moment de l'extraction des données du 23 décembre 2014, tous les patients étaient encore suivis dans le cadre de l'étude, à l'exception de 3 patients perdus de vue dans le groupe docétaxel et d'1 retrait de consentement dans le groupe ADT seule.

¹⁶ 1 patient ne disposait d'aucune donnée concernant son statut vis-à-vis du traitement. Il a été considéré que ce patient n'avait pas reçu le traitement.

Figure 1 : Etude CHAARTED - Répartition des patients.



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients étaient globalement similaires dans les deux groupes. Les patients étaient des hommes, avec un âge médian de 63 ans, et majoritairement de type caucasien (88,7%). Le score de performance ECOG était de 0 pour 69,6% des patients, de 1 pour 29,0% et de 2 pour 1,4%.

Environ deux tiers de l'effectif (64,9%) présentait un volume tumoral élevé et 68,7% avaient un score Gleason compris entre 8 et 10. Le taux de PSA médian avant l'instauration de l'ADT était de 51,4 ng/ml. La majorité des patients était au stade métastatique et 18,5% ne présentaient pas de métastases distales (stade M0).

Concernant les traitements antérieurs, 27,1% des patients avaient reçu un traitement local (essentiellement une prostatectomie [72,0%]), et 4,3% avaient reçu une hormonothérapie en traitement adjuvant.

Enfin, 86,9% des patients avaient débuté l'ADT avant la randomisation, la durée médiane de ce traitement au moment de la randomisation étant de 1,2 mois.

Les principales caractéristiques des patients et de leur maladie sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Etude CHAARTED - Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de la population d'efficacité

	Groupe A docétaxel + ADT (N = 397)	Groupe B ADT seule (N = 393)	Total (N = 790)
Age, ans			
Médiane (Min-Max)	64 (36-88)	63 (39-91)	63 (36-91)

Type, n (%)			
Caucasien	344 (88,9)	330 (88,5)	674 (88,7)
Africain	39 (10,1)	37 (9,9)	76 (10,0)
Asiatique	3 (0,8)	5 (1,3)	8 (1,1)
Natif américain	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Manquant	10	20	30
Score ECOG, n (%)			
0	277 (69,8)	272 (69,4)	549 (69,6)
1	114 (28,7)	115 (29,3)	229 (29,0)
2	6 (1,5)	5 (1,3)	11 (1,4)
Manquant	0	1	1
Volume tumoral, n (%)			
Elevé	263 (66,2)	249 (63,5)	512 (64,9)
Faible	134 (33,8)	143 (36,5)	277 (35,1)
Manquant	0	1	1
Score de Gleason, n (%)			
4-6	21 (5,9)	21 (6,1)	42 (6,0)
7	96 (26,8)	83 (23,9)	179 (25,4)
8-10	241 (67,3)	243 (70,0)	484 (68,7)
Manquant	39	46	85
Classification TNM clinique, n (%)			
Stade N :			
N0	127 (39,9)	103 (33,9)	230 (37,0)
N1	124 (39,0)	138 (45,4)	262 (42,1)
NX	67 (21,1)	63 (20,7)	130 (20,9)
Manquant	79	89	168
Stade M :			
M0	63 (18,5)	62 (18,5)	125 (18,5)
M1	8 (2,4)	6 (1,8)	14 (2,1)
M1A	13 (3,8)	13 (3,9)	26 (3,9)
M1B	174 (51,2)	168 (50,1)	342 (50,7)
M1C	55 (16,2)	60 (17,9)	115 (17,0)
MX	27 (7,9)	26 (7,8)	53 (7,9)
Manquant	57	58	115 (14,5)
Antécédents de traitements locaux, n (%)			
Oui ; dont :	108 (27,2)	106 (27,0)	214 (27,1)
<i>Prostatectomie</i>	81 (75,0)	73 (68,9)	154 (72,0)
<i>Radiothérapie définitive</i>	27 (25,0)	33 (31,1)	60 (28,0)
Non	289 (72,8)	286 (73,0)	575 (72,9)
Manquant	0	1	1
Hormonothérapie adjuvante antérieure, n (%)			
Oui	18 (4,5)	16 (4,1)	34 (4,3)
Non	379 (95,5)	376 (95,9)	755 (95,7)
Manquant	0	1	1
Suppression androgénique avant la randomisation, n (%)			
Oui	344 (87,1)	340 (86,7)	684 (86,9)
Non	51 (12,9)	52 (13,3)	103 (13,1)
Manquant	2	1	3
Durée de la suppression androgénique avant randomisation, mois			
Médiane (Min-Max)	1,2 (0,03-3,9)	1,3 (0,03-3,9)	1,2 (0,03-3,9)
Taux de PSA avant la suppression androgénique, ng/ml			
Médiane (Min-Max)	50,9 (0,2-8 540,1)	52,1 (0,1-8 056,0)	51,4 (0,1-8 540,1)
Manquant	5	1	6

► Critère de jugement principal : Survie globale

Analyse principale à la date d'extraction du 23 décembre 2013 :

L'analyse du critère principal de survie globale a été menée après l'observation de 237 décès et avec un suivi médian de 28,9 mois. A cette date, 25,4% des patients (n=101) du groupe A (docétaxel + ADT) étaient décédés versus 34,6% des patients (n=136) du groupe B (ADT seule),

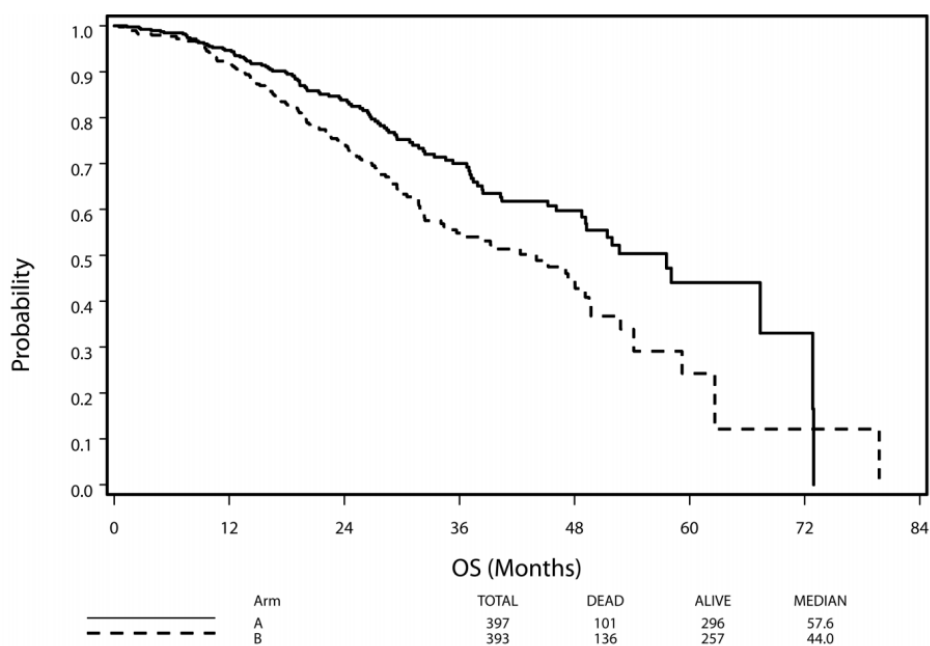
La médiane de survie globale a été de 57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 44,0 mois dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 13,6 mois en faveur du groupe docétaxel (HR = 0,61, IC₉₅[0,47 ; 0,80]).

Tableau 2. Etude CHAARTED – Survie globale ; analyse principale

	Groupe A docétaxel + ADT (N = 397)	Groupe B ADT seule (N = 393)
Nombre de décès, n (%)	101 (25,4)	136 (34,6)
HR ajusté [IC ₉₅] p	0,61 [0,47 ; 0,80] 0,0003	
Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	57,6 [49,1 ; 72,8]	44,0 [34,4 ; 49,1]

Source : Table 13 et paragraphe 6.7.1 du rapport de l'étude clinique

Figure 2 : Etude CHAARTED – Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale ; analyse principale



Groupe A : Docétaxel + suppression androgénique ; Groupe B : Suppression androgénique seule

Les résultats des analyses en sous-groupes réalisés à titre exploratoire sont donnés en annexe 1.

Analyse de la survie globale avec un suivi plus long (date d'extraction du 23 avril 2016) :

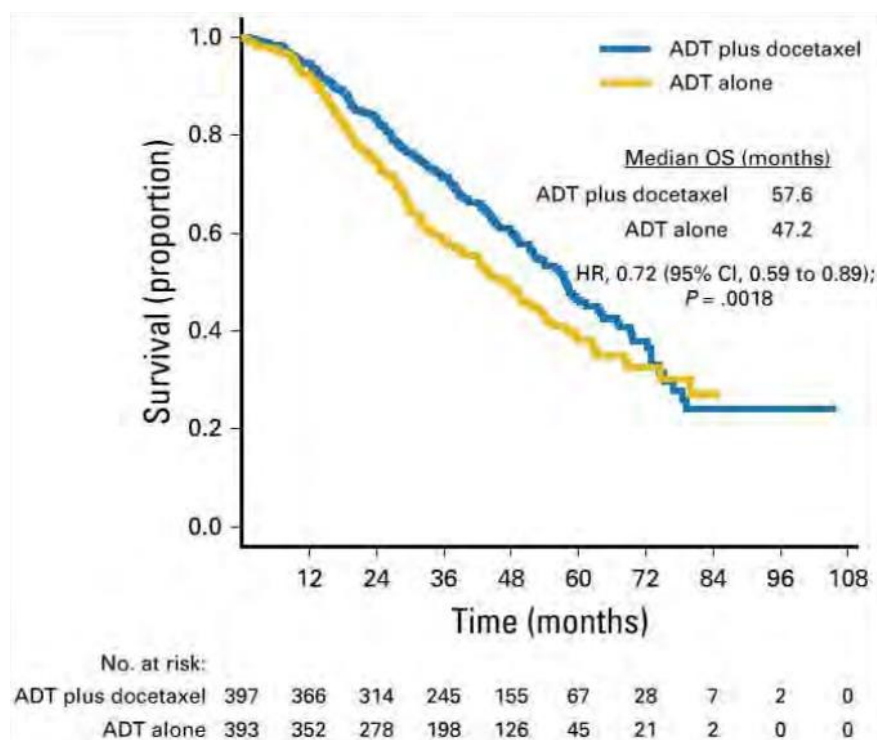
Des données de survie globale avec un suivi supplémentaire médian d'environ 2 ans sont disponibles pour l'étude CHAARTED et ont fait l'objet d'une publication⁹. Lors de cette analyse, le suivi médian disponible était de 53,7 mois et un total de 399 décès avait été rapporté (188 dans le groupe A [docétaxel + ADT] et 211 dans le groupe B [ADT seule]). La médiane de survie globale a été de 57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 47,2 mois dans le groupe ADT seul, soit une différence absolue de 10,4 mois (HR de 0,72 (IC₉₅[0,59 ; 0,89])). Ces données ont conforté le gain en survie globale observé lors de l'analyse principale.

Tableau 3. Etude CHAARTED – Survie globale ; analyse de suivi long terme

	Groupe A docétaxel + ADT (N = 397)	Groupe B ADT seule (N = 393)
Nombre de décès, n (%)	188 (47,4)	211 (53,7)
HR ajusté [IC ₉₅] P	0,72 [0,50 ; 0,79] 0,0018	
Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	57,6 [52,0 ; 63,9]	47,2 [41,8 ; 52,8]

Source : Table 1 de la publication Kyriakopoulos et al. *Erreur ! Signet non défini.*

Figure 3 : Etude CHAARTED –Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale ; analyse de suivi long terme



Source : Figure 2 de la publication Kyriakopoulos et al. *Erreur ! Signet non défini.*

► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires n'étaient pas hiérarchisés et aucun contrôle du risque alpha n'a été pré-spécifié au protocole. Tous les résultats présentés ci-dessous sont ceux d'une analyse réalisée à la date d'extraction du 23 décembre 2014 soit un an plus tard par rapport à la date de l'analyse principale¹⁷.

○ Survie sans progression

Au moment de l'extraction de base, 61,2% des patients (n=243) du groupe docétaxel avaient progressé ou étaient décédés versus 74,8% des patients (n=294) du groupe ADT seule. La médiane de survie sans progression a été de 19,8 mois dans le groupe docétaxel et de 11,6 mois dans le groupe comparateur.

○ Taux de réponse complète sur le taux de PSA

¹⁷ Pour rappel, seule l'analyse principale de la survie globale (critère de jugement principal) était réalisée à la date d'extraction du 23 décembre 2013. Les analyses des autres critères de jugement étaient réalisées à la date d'extraction du 23 décembre 2014.

La réponse complète sur le taux de PSA a été évaluée à 6 et 12 mois dans les deux groupes. A 6 mois ce taux a été de 32,0% dans le groupe docétaxel et de 19,6% dans le groupe ADT seule. A 12 mois, ce taux a été de 27,7% dans le groupe docétaxel et 16,8% dans le groupe comparateur.

○ Délai avant développement d'une résistance à la castration

A la date d'analyse, 525 patients ont développé une résistance à la castration selon la définition du protocole, 238 dans le groupe docétaxel (59,9%) et 287 dans le groupe comparateur (73,0%).

Le délai médian avant la survenue d'une résistance à la castration a été de 20,2 mois dans le groupe docétaxel et de 11,7 mois dans le groupe ADT seule.

○ Délai avant progression clinique

Le délai médian avant la survenue d'une progression clinique a été de 33,0 mois dans le groupe docétaxel et de 19,8 mois dans le groupe ADT seule.

7.1.2 Etude GETUG-AFU15

Référence	Randomized phase III study comparing the association of hormone treatment + docetaxel with hormone treatment alone in metastatic prostate cancer
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00104715
Objectif principal de l'étude	Comparer le docétaxel en association à la suppression androgénique (ADT) par rapport à la suppression androgénique seule, sur le critère de survie globale à 3 ans, en 1 ^{ère} ligne de traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert et en groupe parallèle, comparative versus suppression androgénique seule.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 18 octobre 2004. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 juillet 2011. Etude conduite dans 41 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	- Adénocarcinome de la prostate histologiquement confirmé. - Maladie mesurable ou évaluable, au stade métastatique. - Age ≥18 ans. - Score de performance ECOG de 0 à 2. - Espérance de vie ≥3 mois. - Fonction hématologique adéquate, définie par un taux de leucocytes ≥2 000/mm³, un taux de neutrophiles ≥1 000/mm³ et un taux de plaquette ≥100 000/mm³. - Fonction hépatique adéquate, définie par une bilirubinémie et des taux de transaminases ≤1,5 fois la LSN (les patients avec métastases hépatiques devaient avoir des valeurs ≤2,5 fois la LSN pour ces paramètres). - Fonction rénale adéquate définie par une créatininémie ≤150 µmol/l. - Pas de chimiothérapie antérieure pour le cancer de la prostate au stade métastatique. - L'administration antérieure d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie dans un contexte adjuvant, néo-adjuvant ou en cas d'élévation du taux de PSA était autorisée si celle-ci avait été arrêtée plus d'1 an auparavant et qu'aucun signe de variation du taux de PSA ou d'apparition de métastase n'avait été observé pendant plus d'un an. - L'ADT pouvait avoir été initiée pour la rechute métastatique avant l'inclusion, si sa durée à la date de l'inclusion était inférieure ou égale à 2 mois. - Aucune radiothérapie sur les sites métastatiques au cours des 4 dernières semaines.
Principaux critères de non inclusion	- Métastase cérébrale non-contrôlée, symptomatique ou asymptomatique. - Maladie cardiovasculaire sévère (maladie coronarienne symptomatique, insuffisance cardiaque congénitale de classe NYHA 3 ou 4). - Neuropathie périphérique sévère. - Antécédent de maladie tumorale au cours des 5 ans précédant l'inclusion, à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés traités.

Référence	Randomized phase III study comparing the association of hormone treatment + docetaxel with hormone treatment alone in metastatic prostate cancer
	- Patients ayant subi une castration chirurgicale. - Infection active ou autre maladie sous-jacente grave qui pourrait empêcher le patient de recevoir le traitement.
Schéma de l'étude	a : Glass et al.ⁱⁱ
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir : Groupe A : - le docétaxel à la dose de 75 mg/m² administré en perfusion d'une heure au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Le nombre maximum de cycles de docétaxel pouvant être reçu était de 9 ; - une suppression androgénique (ADT). Celle-ci pouvait correspondre à un blocage androgénique complet, une monothérapie ou une castration chirurgicale, selon le choix de l'investigateur. Les traitements médicamenteux étaient un agoniste LHRH et/ou le nilutamide. A noter que les patients de ce groupe devaient recevoir une prémédication par corticoïdes. Cette prémédication consistait en l'administration de dexaméthasone 8 mg par voie orale : 1 dose la veille de la perfusion, 3 doses le jour de la perfusion (le matin, 1h avant et le soir) et 2 doses le jour suivant la perfusion (matin et soir). De plus, les patients recevaient également un G-CSF à la dose de 5 µg/kg pendant 5 jours consécutifs à partir du 5^{ème} jour de chaque cycle. Les modifications de dose du docétaxel étaient autorisées et étaient réalisées selon la décision de l'investigateur. Par ailleurs, le traitement pouvait être arrêté prématurément en cas de toxicité, de progression, de retrait de consentement du patient, de patient perdu de vue et en cas de violation majeure du protocole. Groupe B : - une suppression androgénique (ADT). Celle-ci pouvait correspondre à un blocage androgénique complet, une monothérapie ou une castration chirurgicale, selon le choix de l'investigateur. Dans les 2 groupes l'ADT était poursuivie tout au long de l'étude. Traitements concomitants : Outre les traitements par dexaméthasone et G-CSF dans le groupe A, aucun autre traitement concomitant particulier n'était administré.
Critère de jugement principal	Taux de survie globale à 3 ans. La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Critères de jugement secondaires	3 critères de jugement secondaires d'efficacité ont été évalués : - o survie sans progression clinique, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression clinique¹⁸, ou du décès du patient (toutes causes confondues), - o survie sans progression biologique, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression biologique (selon les

¹⁸ La progression clinique était définie par l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions à la scintigraphie ou au scanner osseux, OU par une progression selon les critères RECIST 1.0.

Référence	Randomized phase III study comparing the association of hormone treatment + docetaxel with hormone treatment alone in metastatic prostate cancer
	définitions du Prostate Working Group [PWG] 1 ou 2), ou du décès du patient (toutes causes confondues), ○ évolution de la qualité de vie mesurée sur le questionnaire EORTC-QLQ-C30. La tolérance était évaluée par la fréquence, le type et la sévérité des événements indésirables, ainsi que la description des événements indésirables graves, des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement et des décès.
Taille de l'échantillon	Il a été estimé que pour démontrer une augmentation du taux de survie globale à 3 ans (passant de 50% à 65%) avec l'ajout de docétaxel à l'ADT, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 80%, il était nécessaire d'inclure 172 patients (73 décès) par groupe de traitement, soit un total de 344 patients. Il était prévu d'inclure 10% de patients supplémentaires pour prendre en compte les patients perdus de vue au cours de l'étude. Ainsi, il était nécessaire d'inclure 189 patients par groupe, soit 378 patients au total.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement</u> • <i>Critère de jugement principal : Survie globale</i> La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de survie globale et estimer la médiane et les taux de de survie globale. La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test log-rank stratifié. Le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié. • <i>Critères de jugement secondaires d'efficacité</i> La survie sans progression a été évaluée de la même façon que le critère principal de survie globale. Le risque alpha n'était pas contrôlé pour l'analyse des critères de jugement secondaires. • <i>Critères de jugement secondaires de tolérance</i> Les analyses sur la tolérance étaient uniquement descriptives en termes de fréquence, de type et de sévérité des événements indésirables (classification CTCAE 3.0), des événements indésirables graves, des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement et des décès. <u>Population d'analyse</u> <i>Critères d'efficacité</i> : tous les patients randomisés étaient inclus dans les analyses des critères de jugement d'efficacité (Population d'efficacité). <i>Critères de tolérance</i> : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins 1 dose de traitement et ayant des données disponibles pour au moins 1 visite de suivi étaient inclus dans les analyses des critères de jugement de tolérance (Population de tolérance). A noter que ces patients étaient analysés selon le traitement effectivement reçu. <u>Principaux amendements au protocole :</u> • modification de la chimiothérapie prévue dans l'étude : estramustine + docétaxel à docétaxel uniquement (Amendement n°1 du 20/09/2004), • ajout d'une administration systématique de G-CSF chez les patients du groupe A suite à la survenue de 2 décès (neutropénie fébrile et embolie pulmonaire) (Amendement n°6 du 06/07/2007).

Pour rappel, l'étude GETUG-AFU15 est une étude institutionnelle menée par le groupe français UNICANCER.

Résultats :

Au total, 385 patients ont été randomisés : 192 dans le groupe A (docétaxel + ADT) et 193 dans le groupe B (ADT seule). Parmi eux, 4 patients du groupe A (2,0%) n'ont pas reçu le traitement par le docétaxel et 3 patients du groupe B (1,6%) n'ont pas reçu l'ADT.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 62,7 ans et 63,4 ans respectivement dans les groupes A et B. Le score de performance ECOG était de 0 pour 99% et 96% des patients respectivement. Au total, 55% et 59% des patients avaient un score Gleason compris entre 8 et 10 respectivement dans les groupes A et B. Le taux de PSA médian à la randomisation était de 27 ng/ml et 26 ng/ml respectivement. Les localisations les plus fréquentes des métastases étaient les os (81% et 82% des patients des groupes A et B), et les ganglions (53% et 57%).

Concernant les traitements antérieurs, les patients avaient reçu pour leur tumeur primaire : une prostatectomie (17% vs 13% respectivement dans les groupes A et B), une radiothérapie (19% vs 17%), une hormonothérapie (10% vs 8%) et une chimiothérapie (1% vs 0%).

Enfin, 67% et 68% des patients de chaque groupe avaient initié l'ADT avant la randomisation

L'analyse du critère de jugement principal survie globale à 3 ans a été menée après l'observation de 176 décès et avec un suivi médian de 50 mois.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale à 3 ans : 64,2% dans le groupe docétaxel + ADT versus 62,9% dans le groupe ADT seul (HR=1,01, IC95[0,75 ; 1,36] ; p=0,9549 ; NS).

L'étude GETUG-AFU15 n'a donc pas atteint son objectif principal.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été intégrée dans des critères hiérarchisés du protocole de l'étude ouverte CHAARTED et demeure exploratoire. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats et l'absence de détérioration de la qualité de vie avec le docétaxel ne peut être revendiquée.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CHAARTED

Le recueil des données de tolérance n'a pas été effectué de façon systématique dans le groupe ADT seul et a été limité aux événements de grades ≥ 3 . Aucune justification n'est fournie dans le protocole de l'étude.

De ce fait, un résumé parcellaire des données de tolérance est rapporté ci-après :

Un arrêt du traitement (docétaxel + ADT) a été observé chez 30 patients (parmi 55 arrêts) soit 7,7% pour événement indésirable.

Seules les données sur les événements indésirables (EI) de grades 3-4 jugés liés au traitement par l'investigateur étaient disponibles.

Dans le groupe docétaxel, 16,7% et 12,6% des patients ont rapporté au moins 1 EI jugé lié au traitement respectivement de grades 3 et 4. Les EI jugés liés au traitement les plus fréquents ($\geq 2\%$ des patients du groupe) étaient :

- grade 3 : la fatigue (4,1%), la neutropénie fébrile (3,8%), la diminution du taux de leucocytes (3,1%) et la diminution du taux de neutrophiles (3,1%) ;
- grade 4 : neutropénie isolée (9,0%) et neutropénie fébrile (2,3%).

Dans le groupe ADT seul, 3,1% des patients ont eu au moins 1 EI jugé lié au traitement de grade 3 et aucun de grade 4. De plus, aucun des EI de grade 3 n'avait une fréquence supérieure à 1%.

Tableau 4. Etude CHAARTED – Evénements indésirables jugés reliés au traitement de grades 3-4

	Groupe A docétaxel + ADT (N = 390)		Groupe B ADT seule (N = 392)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Proportion de patients ayant présenté au moins 1 EI jugé relié au traitement (%) ;	16,7	12,6	3,1	0
Dont les plus fréquents ($\geq 1\%$ des patients) :				
<i>Diminution du taux de neutrophiles</i>	3,1	9,0	0	
<i>Neutropénie fébrile</i>	3,8	2,3	0	
<i>Diminution du nombre de leucocytes</i>	3,1	1,5	0	
<i>Fatigue</i>	4,1	0	0,3	
<i>Réaction allergique</i>	1,8	0,3	0	
<i>Lymphopénie</i>	1,8	0,5	0	
<i>Diminution de l'hémoglobine</i>	1,0	0,3	0,3	
<i>Diarrhée sans colostomie antérieure</i>	1,0	0	0	
<i>Faiblesse généralisée non neuropathique</i>	1,0	0	0	

Source : Tables 10 et 11 du rapport de l'étude clinique

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Compte tenu de la longue expérience post-commercialisation, il n'y a pas de risques importants identifiés et potentiels liés au TAXOTERE, selon la définition des Bonnes Pratiques européennes de Pharmacovigilance (Référence : EMA/838713/2011 Rev 2*, 28 mars 2017). En effet, les risques de ce produit sont connus et ne nécessitent aucune caractérisation supplémentaire car ils font déjà l'objet d'un suivi par la pharmacovigilance de routine, notamment par la détection de signal et le signalement des effets indésirables.

Dans le PGR soumis à l'EMA le 31 Octobre 2019, aucune mesure additionnelle de réduction du risque n'est prévue.

7.3.3 Données issues des PSUR

Dans le cadre du dépôt de la variation, une revue cumulée des effets indésirables rapportés après l'utilisation du TAXOTERE (docétaxel) allant de son lancement en 1994 jusqu'au 30 novembre 2018 a été réalisée.

Un total de 69 457 cas a été retrouvé avec 217 427 événements, dont la plupart ont été rapportés dans les SOC (Classe de Système d'Organes) « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (N = 35 077), « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (N = 29 720) et « Investigations » (N = 24 882). La plupart des événements rapportés étaient non graves et correspondaient au profil de tolérance connu du docétaxel.

L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies depuis le début de commercialisation de TAXOTERE a confirmé l'adéquation du RCP actuel en termes de sécurité d'emploi.

A noter, depuis le dépôt du dossier de variation en février 2019, deux nouveaux signaux ont été identifiés et confirmés :

- les pustuloses exanthématisques aiguës généralisées : la variation (EMA/H/C/WS1540) a été déposée le 28 juin 2019. La variation concernant l'ajout notamment de la pustulose exanthématique généralisée, mais également l'ajout de détails sur les syndromes de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, a été approuvée le 12 septembre 2019.
- le syndrome de lyse tumorale : ce signal est considéré comme un risque identifié important nécessitant l'actualisation de l'information produit. La variation (EMA/H/C/000073/II/0136/G) concernant l'ajout notamment du syndrome de lyse tumorale, a été approuvée le 18 avril 2020.

A noter que les EI suivants font toujours l'objet d'une étroite surveillance dans les PBRER :

- pancréatite aiguë,
- photo-sensitivité,

- trouble rénaux-vasculaires,
- rhabdomyolyse,
- rétention urinaire.

7.3.4 Données issues du RCP

Pour cette partie, seules sont présentées les données du RCP concernant l'utilisation de TAXOTERE dans sa nouvelle indication de l'AMM :

Pour l'association à l'ADT et à la prednisone ou la prednisolone (étude STAMPEDE), les effets indésirables survenant au cours des 6 cycles de traitement par docétaxel et ayant une incidence d'au moins 2% supérieure dans le bras de traitement par docétaxel par rapport au bras contrôle sont présentés et gradés selon l'échelle CTCAE.

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque ou le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible pour TAXOTERE 75 mg/m² en association à la prednisone ou la prednisolone et à un ADT (étude STAMPEDE)

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3-4: 12 %) Anémie Neutropénie fébrile (G3-4: 15%)	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3-4: 1%)
Affections endocriniennes		Diabète (G3-4: 1%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie
Affections psychiatriques	Insomnie (G3: 1%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (≥G3: 2%) ^a Céphalées	Vertiges
Affections oculaires		Vision trouble
Affections cardiaques		Hypotension (G3: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (G3: 1%) Toux (G3: 0%) Infection des voies aériennes supérieures (G3: 1%)	Pharyngite (G3: 0%)
Affections gastrointestinales	Diarrhée (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Constipation (G3: 0%) Nausées (G3: 1%) Dyspepsie Douleur abdominal (G3: 0%) Flatulences	Vomissements (G3: 1%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3: 3%) ^a Altération des ongles (G3: 1%)	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3-4: 2%) Syndrome pseudo-grippal (G3: 0%) Asthénie (G3: 0%) Rétention hydrique	Fièvre (G3: 1%) Candidose orale Hypocalcémie (G3: 0%) Hypophosphatémie (G3-4: 1%) Hypokaliémie (G3: 0%)

07.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance du docétaxel (TAXOTERE) dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible reposent principalement sur les données de :

- l'étude GETUG-AFU15 de phase III, ouverte, comparative ayant inclus 385 patients (92 dans le groupe docétaxel + ADT et 193 dans le groupe ADT seule) et qui n'a pas atteint son objectif principal : aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale à 3 ans (critère de jugement principal : 64,2% dans le groupe docétaxel + ADT versus 62,9% dans le groupe ADT seul (HR=1,01, IC95[0,75 ; 1,36] ; p=0,9549).
- l'étude CHAARTED de phase III, randomisée, ouverte, ayant comparé le docétaxel en association à un traitement de suppression androgénique (groupe docétaxel) versus un traitement de suppression androgénique seul (groupe ADT). Les résultats sont résumés ci-après :

► Efficacité

Un total, 790 patients a été randomisé : 397 dans le groupe A (docétaxel + ADT) et 393 dans le groupe B (ADT seule).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient globalement similaires dans les deux groupes. Les patients étaient des hommes, avec un âge médian de 63 ans et le score de performance ECOG était de 0 pour 69,6% des patients et de 1 pour 29,0%.

Environ deux tiers de l'effectif (64,9%) présentait un volume tumoral élevé et 68,7% avaient un score Gleason compris entre 8 et 10. Le taux de PSA médian avant l'instauration de l'ADT était de 51,4 ng/ml. La majorité des patients était au stade métastatique et 18,5% n'avaient pas de métastases distales (stade M0).

Concernant les traitements antérieurs, 27,1% des patients avaient reçu un traitement local (essentiellement une prostatectomie [72,0%]), et 4,3% avaient reçu une hormonothérapie en traitement adjuvant.

L'analyse du critère principal survie globale a été menée après l'observation de 237 décès et avec un suivi médian de 28,9 mois.

A cette date, 25,4% des patients (n=101) du groupe A (docétaxel + ADT) étaient décédés versus 34,6% des patients (n=136) du groupe B (ADT seule),

La médiane de survie globale a été de 57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 44,0 mois dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 13,6 mois en faveur du groupe docétaxel (HR = 0,61, IC95[0,47 ; 0,80]).

Des données de survie globale avec un suivi supplémentaire médian d'environ 2 ans (53,7 mois de suivi médian) ont montré cette analyse, une médiane de survie globale de 57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 47,2 mois dans le groupe ADT seul, soit une différence absolue de 10,4 mois (HR de 0,72 (IC95[0,59 ; 0,89])). Ces données ont conforté le gain en survie globale observé lors de l'analyse principale.

Les critères de jugement secondaires n'étaient pas hiérarchisés et aucun contrôle du risque alpha n'a été pré-spécifié au protocole. Tous les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus d'une analyse réalisée à la date d'extraction du 23 décembre 2014, soit un an plus tard par rapport à la date de l'analyse principale¹⁹ :

- une médiane de survie sans progression a été de 19,8 mois dans le groupe docétaxel et de 11,6 mois dans le groupe ADT seule
- Un taux de réponse complète sur le PSA à 6 mois de 32,0% dans le groupe docétaxel et de 19,6% dans le groupe ADT seule et à 12 mois de 27,7% de 16,8% respectivement.

¹⁹ Pour rappel, seule l'analyse principale de la survie globale (critère de jugement principal) était réalisée à la date d'extraction du 23 décembre 2013. Les analyses des autres critères de jugement étaient réalisées à la date d'extraction du 23 décembre 2014.

- un délai médian avant la survenue d'une résistance à la castration de 20,2 mois dans le groupe docétaxel et de 11,7 mois dans le groupe ADT seule.
- un délai médian avant la survenue d'une progression clinique a été de 33,0 mois dans le groupe docétaxel et de 19,8 mois dans le groupe ADT seule.

► Tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude CHAARTED sont parcellaires et ne permettent pas d'écarter une sous-estimation de la toxicité de l'association docétaxel et ADT. Elles ont suggéré une toxicité hématologique (neutropénie et neutropénie fébrile) et digestive (une diarrhée).

► Discussion

Compte tenu des données disponibles de l'étude ouverte CHAARTED ayant démontré une supériorité de l'association docétaxel + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale avec un gain absolu de 13,6 mois et d'un effet suggéré sur la survie sans progression, il est attendu de TAXOTERE un impact sur la morbi-mortalité dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) nouvellement diagnostiqué. Cependant, aucune donnée démontrant une amélioration de la qualité de vie n'est disponible. Par ailleurs, ce bénéfice n'a pas été retrouvé (objectif principal non atteint) dans une seconde étude GETUG-AFU15 de phase III, comparative avec un même schéma de réalisation semblable à celui de l'étude CHAARTED.

En termes de tolérance, les données de l'étude CHAARTED ne sont pas exploitables pour statuer sur cet aspect. Néanmoins, le profil de tolérance du docétaxel à cette posologie est connu pour d'autres indications et ne devrait probablement pas être très différent.

En conséquence, TAXOTERE (docétaxel) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée comparative versus apalutamide ou acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone), comparateurs ayant démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul, dans ce contexte.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans le cadre de cette extension d'indication.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur la suppression androgénique (ADT), en association soit à l'apalutamide ou à l'acétate d'abiratéron (plus prednisone ou prednisolone). Ces deux stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul²⁰.

Récemment l'apalutamide a intégré l'arsenal thérapeutique avec une démonstration d'un gain aussi en termes de survie globale dans ce contexte.

Place de TAXOTERE (docétaxel) dans la stratégie thérapeutique :

TAXOTERE (docétaxel) administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de TAXOTERE vis-à-vis l'acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone) ou l'apalutamide, reste à déterminer. Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient et le profil de tolérance de chaque médicament.

²⁰ Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate
<https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-9>

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible est une maladie qui engage le pronostic vital ;
- ▶ TAXOTERE (docétaxel) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) est un traitement à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TAXOTERE, en association l'ADT est important ;
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate métastatique et de son incidence estimée à 13 500 patients par an,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité de TAXOTERE en association à un traitement par ADT par rapport à l'ADT seul,
- mais de l'absence de gain démontré sur la qualité de vie des patients,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours de soins du fait de son utilisation en association à l'ADT,

TAXOTERE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAXOTERE est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible » et à la posologie de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'une supériorité de l'association TAXOTERE + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (critère de jugement principal) dans une étude (57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 44,0 mois dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 13,6 mois en faveur du groupe docétaxel (HR = 0,61, IC95[0,47 ; 0,80])), mais sans confirmation de ce bénéfice dans une deuxième étude, ce qui introduit une incertitude quant au bénéfice réel,
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,
- du profil de tolérance cumulatif marqué par une toxicité hématologique (neutropénie et neutropénie fébrile), digestive (une diarrhée).

la Commission accorde à TAXOTERE en association à l'ADT une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».

09.3 Population cible

La population cible de TAXOTERE (docétaxel) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) dans cette extension d'indication correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en première ligne de traitement. Cette population se compose de deux sous-groupes :

- ceux d'emblée métastatique lors du diagnostic
- ceux qui avaient un cancer localisé ou localement avancé et qui ont évolué vers un stade métastatique

En 2015, en France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à 50 430 nouveaux cas²¹ par an.

Selon les données issues de la littérature et notamment une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate²², le pourcentage des différents stades au diagnostic est estimé à :

- 85 % pour les stades localisés ;
- 3 % pour les stades localement avancés ;
- 10 % pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 000 patients.

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27 %) et T2 (58 %), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 8 200 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans²³. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 600 patients.

Au total, l'incidence des patients au stade métastatique peut être estimée à 14 000 patients par an (5 000 + 8 200 + 600)^{Erreur ! Signet non défini.}. Parmi les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormonosensible 96% sont traités par hormonothérapie, soit 13 500 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique.

La population cible de TAXOTERE est estimée à un maximum de 13 500 patients par an selon son libellé de l'AMM. Compte tenu de la prise en compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités avant l'instauration d'une chimiothérapie par TAXOTERE, la Commission considère qu'en l'absence de données épidémiologiques spécifiques, cette estimation de la population cible de TAXOTERE dans cette indication est largement surestimée.

²¹ INCa. Synthèse - Estimations nationales incidence et mortalité par cancer - France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019.

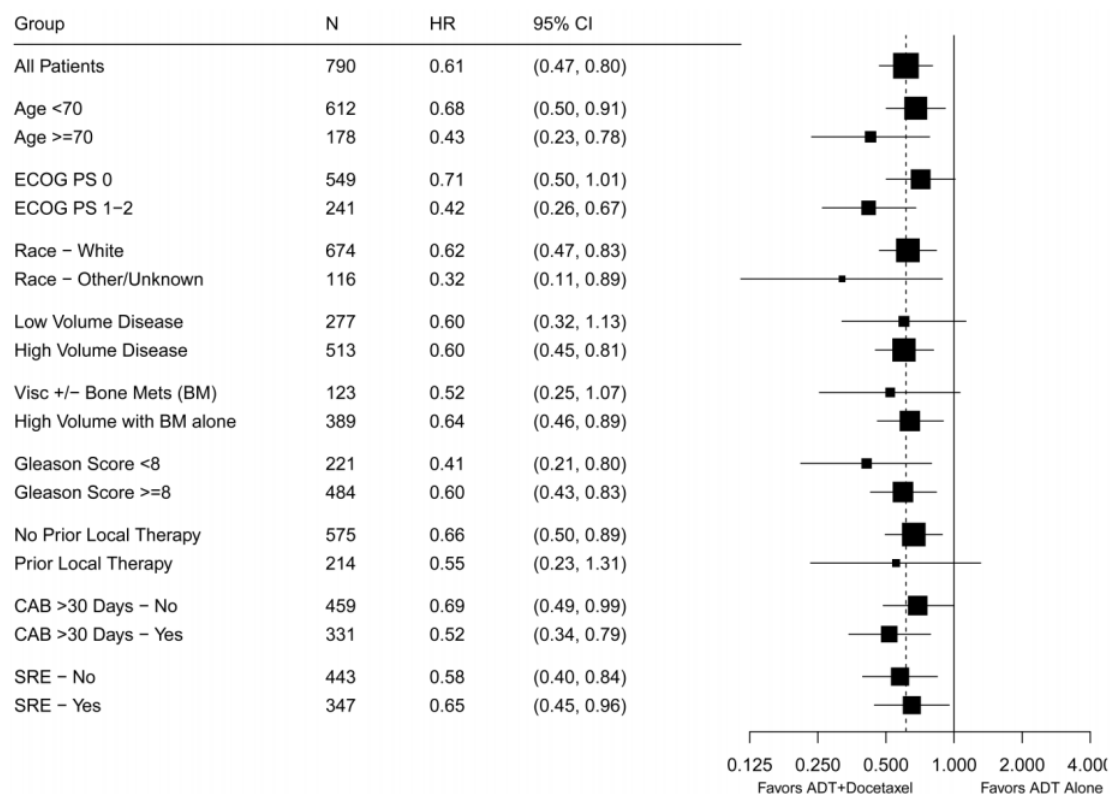
²² Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

²³ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (ANAMACaP)
Présentation concernée	<u>TAXOTERE (20 mg/1 ml), solution à diluer pour perfusion</u> Flacon de 1 ml (CIP 34009 576 568 7 4) <u>TAXOTERE (80 mg/4ml), solution à diluer pour perfusion</u> Flacon de 4 ml (CIP 34009 576 577 6 5) <u>TAXOTERE (160 mg/8ml), solution à diluer pour perfusion</u> Flacon de 8 ml (CIP 34009 577 567 4 1)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale de la gamme (procédure nationale) : 27/11/1995 Extension d'indication : 14/11/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01C Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle L01CD Taxanes L01CD02 Docétaxel

ANNEXE 1

Etude CHAARTED –Forest Plot des résultats de survie globale selon les différents sous-groupes évalués



- i Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25
- ii Glass TR, Tangen CM, Crawford ED et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):164-9.