



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

20 juillet 2011

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 juillet 2011
a fait l'objet d'une audition le 19 octobre 2011

JEVTANA 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
Boite de 1 flacon de solution et 1 flacon de solvant (CIP 5798497)

SANOFI-AVENTIS FRANCE

Cabazitaxel

Liste I

Réserve hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 17 mars 2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Cabazitaxel

1.2. Indication

« JEVTANA en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel. »

1.3. Posologie

« La posologie recommandée de JEVTANA est 25 mg/m² administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

Le code ATC affiné de JEVTANA n'a pas encore été attribué par l'OMS.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison :

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- NOVANTRONE (mitoxantrone)
- TAXOTERE (docétaxel)
- ESTRACYT (estramustine)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de JEVTANA dans l'indication cancer de la prostate métastatique sont issues d'une étude de phase III dont les résultats sont présentés ci-après. Les données des études de phase I (études TED6188, TED6190, TED6189) ainsi que celles de l'étude ARD6191 réalisée dans le cancer du sein, donc hors du champ de l'indication retenue par l'AMM, ne sont pas prises en compte.

3.1. Efficacité

ETUDE TROPIC (EFC6193)¹

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé cabazitaxel (JEVTANA) à la mitoxantrone, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par

- mitoxantrone à la dose de 12 mg/m² IV, toutes les 3 semaines et prednisone ou prednisolone à la dose de 10 mg par jour par voie orale, conformément à leur AMM.
- ou cabazitaxel à la dose de 25 mg/m² IV, toutes les 3 semaines et prednisone ou prednisolone à la dose de 10 mg par jour par voie orale.

La durée des cycles était de 3 semaines dans les deux groupes de traitement.

Chaque patient était traité jusqu'à un maximum de 10 cycles (30 semaines) ou jusqu'à progression de la maladie, ou survenue d'un décès ou d'un effet indésirable jugé inacceptable par l'investigateur.

Les critères d'inclusion sont résumés comme suit :

Patients dont l'âge \geq à 18 ans, atteints d'un adénocarcinome de la prostate confirmé par l'histologie ou la cytologie, résistant à une hormonothérapie et préalablement traités par une chimiothérapie contenant du docétaxel. Les patients devaient avoir présenté une progression de leur maladie dans les 6 mois suivant l'hormonothérapie et pendant ou après la chimiothérapie contenant du docétaxel.

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie sans progression, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue du premier de l'un des événements suivants : la progression tumorale évaluée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), progression du taux de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), progression de la douleur, ou décès quelle qu'en soit la cause.
- le pourcentage de réponses objectives (réponses complètes et réponses partielles)²

¹ de Bono J. S. et al .Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147–54

² Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en : réponse complète (disparition des lésions cibles), réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre), progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre) et stabilisation.

- la progression du taux de PSA, définie comme suit :
 - chez les patients non-répondeurs comme une augmentation supérieure ou égale à 25 % par rapport au nadir (à condition que l'augmentation du taux absolu de PSA ait été d'au moins 5 ng/ml), confirmée par un second dosage, au moins 1 semaine plus tard.
 - chez les patients répondeurs et chez les patients dont le taux de PSA n'avait pas été évaluable à l'inclusion, la progression a été définie comme une augmentation supérieure ou égale à 50% par rapport au nadir (à condition que l'augmentation du taux absolu de PSA ait été d'au moins 5 ng/ml), confirmée par un second dosage au moins 1 semaine plus tard.
- le pourcentage de réponse biologique (PSA), définie comme une diminution supérieure ou égale à 50% confirmée par un second dosage de PSA au moins trois semaines plus tard.
- la progression de la douleur
- le pourcentage de réponse en termes de douleur, définie comme :
 - une augmentation, supérieure ou égale à 1 point, du PPI (index d'intensité de la douleur) médian par rapport au nadir, observée lors de deux visites consécutives séparées de 3 semaines, ou
 - une augmentation supérieure ou égale à 25% du score antalgique moyen par rapport au score à l'inclusion, observée lors de deux visites consécutives séparées de 3 semaines, ou
 - la nécessité de recourir à une radiothérapie locale palliative.
- la tolérance

Analyse en sous-groupes :

Les facteurs pronostiques suivants ont été pris en compte pour l'analyse en sous-groupes de la survie globale : indice de performance ECOG, maladie mesurable, nombre de lignes de chimiothérapie antérieures, âge, pays, présence ou non de douleur à l'inclusion, niveau du taux de PSA, délai entre la dernière dose de docétaxel et la randomisation, dose reçue de docétaxel, et temps jusqu'à progression à partir de la dernière dose de docétaxel.

Résultats :

Un total de 755 patients a été randomisé pour recevoir soit cabazitaxel (n=378), soit mitoxantrone (n=377). L'âge médian des patients était de 68 ans dans le groupe cabazitaxel et de 67 ans dans le groupe mitoxantrone. La majorité des patients (91,9%) avait un score de performance ECOG 0 ou 1.

Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure (environ 70% des patients avaient reçu une seule ligne de chimiothérapie et 30% deux lignes de chimiothérapie ou plus). La majorité des patients inclus dans l'étude avait reçu une seule ligne de chimiothérapie contenant du docétaxel (84% dans le groupe cabazitaxel et 87% dans le groupe mitoxantrone).

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 15,1 mois dans le groupe cabazitaxel versus 12,7 mois dans le groupe mitoxantrone soit une différence absolue de 2,4 mois en faveur du groupe cabazitaxel (HR = 0,70 IC95% : [0,59 -0,83]).

La médiane de survie sans progression a été de 2,8 mois dans le groupe cabazitaxel versus 1,4 mois dans le groupe mitoxantrone soit une différence de 1,4 mois en faveur de cabazitaxel (HR=0,74 IC95% : [0,64 - 0,86]).

Le pourcentage de réponse tumorale a été de 14,4% dans le groupe cabazitaxel versus 4,4% dans le groupe mitoxantrone.

Le délai médian de progression du PSA a été de 6,4 mois dans le groupe cabazitaxel versus 3,1 mois dans le groupe mitoxantrone (HR=0,75 IC95% : [0,63 - 0,90]).

La réponse du PSA a été de 39,2% dans le groupe cabazitaxel versus 17,8% dans le groupe mitoxantrone, p=0,0002.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur :

- le pourcentage de réponses en termes de douleur
- le temps médian jusqu'à progression de la douleur

L'analyse en sous-groupes de la survie globale prenant en compte les facteurs pronostiques a montré un effet hétérogène avec notamment une absence de différence entre cabazitaxel et mitoxantrone chez les patients qui ont reçu 3 cycles ou moins (225 mg/m²) du docétaxel.

Figure 1. Hazard ratio de la survie globale en fonction des sous groupes (cabazitaxel et prednisone/prednisolone versus mitoxantrone et prednisone/prednisolone)

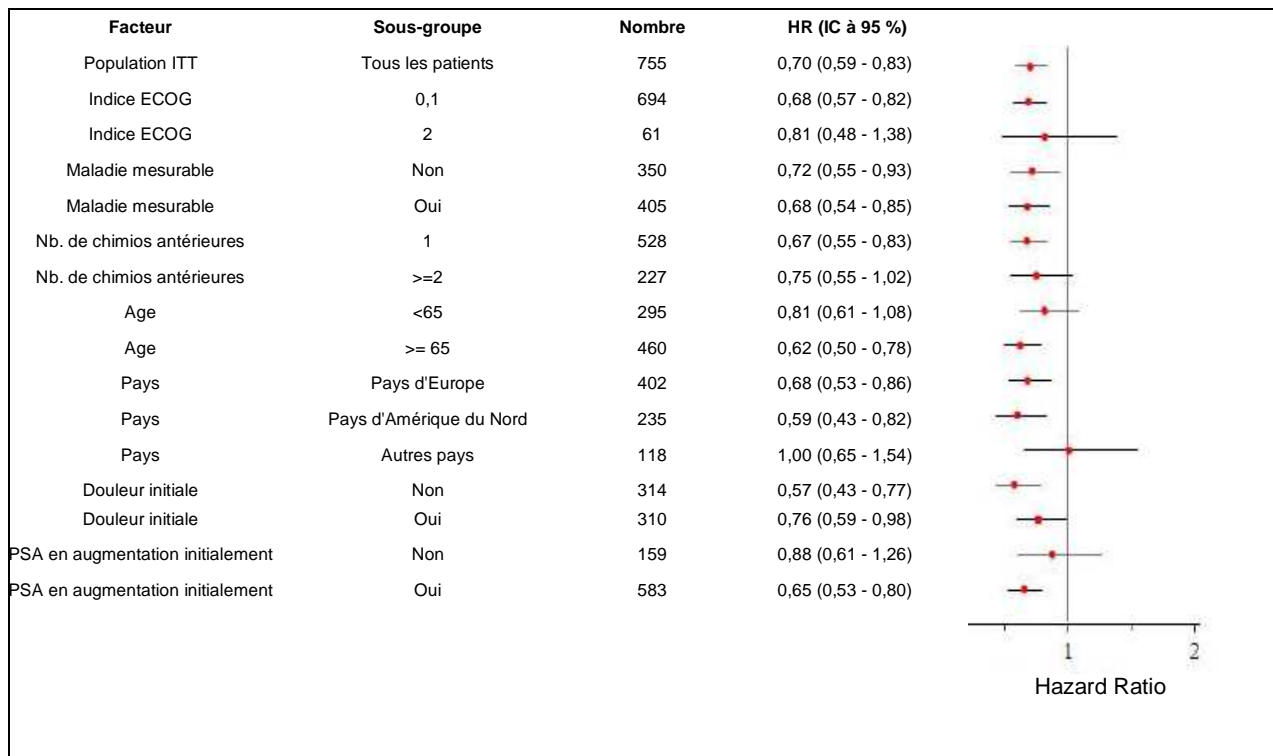
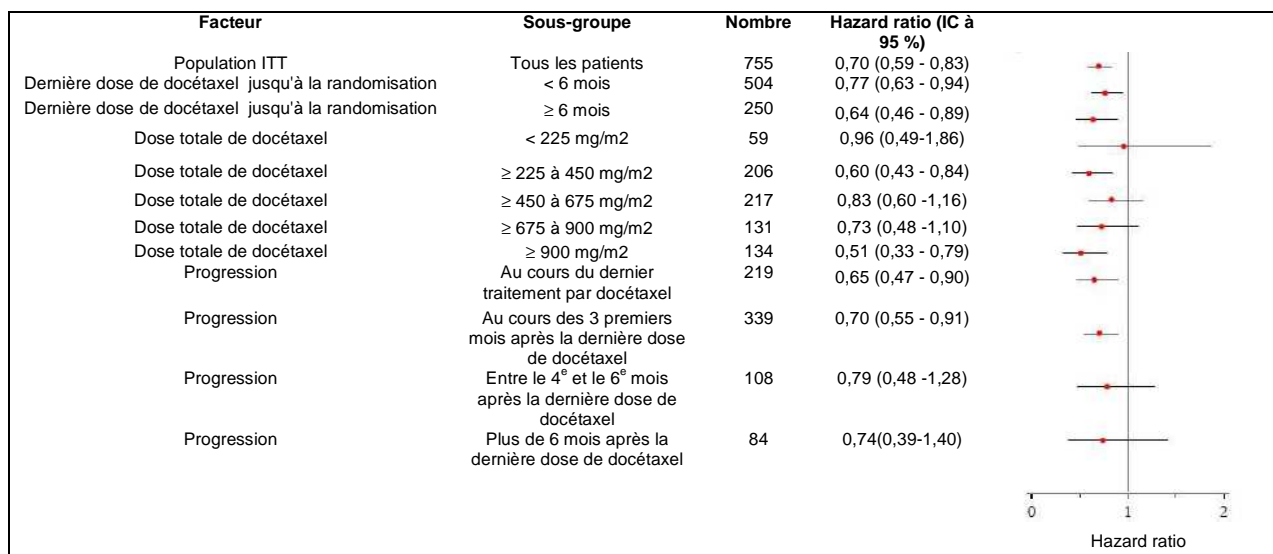


Figure 2 : Hazard ratio de la survie globale en fonction de la dose de docétaxel et de la progression (cabazitaxel et prednisone/prednisolone versus mitoxantrone et prednisone/prednisolone)



3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 18,3% des patients du groupe cabazitaxel versus 8,4% des patients du groupe mitoxantrone. Les événements les plus fréquents conduisant à l'arrêt de traitement, dans le groupe cabazitaxel, ont été :

- hématologiques (neutropénie 2,4%),
- urinaires (hématurie 1,3%),
- digestifs (diarrhée 1,1%)
- des signes généraux (fatigue 1,1%),
- rénaux (insuffisance rénale aiguë 1,1%).

Les événements indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 57,4% de patients dans le groupe cabazitaxel et chez 39,4% des patients dans le groupe mitoxantrone.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents dans le groupe cabazitaxel sont d'ordre hématologique (neutropénies : 21,3 % cabazitaxel versus 7,0% mitoxantrone), gastro-intestinaux (diarrhée et vomissements : 6,2% et 1,9% dans le groupe cabazitaxel versus 0,3% et 0% dans le groupe mitoxantrone) et des troubles généraux (asthénie 4,6% cabazitaxel versus 2,4% mitoxantrone).

3.3. Conclusion

Une étude de phase III ouverte randomisée a comparé cabazitaxel (JEVTANA) à la mitoxantrone, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez 755 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

L'âge médian des patients était de 68 ans dans le groupe cabazitaxel et de 67 ans dans le groupe mitoxantrone. Plus de 90% des patients avaient un score de performance ECOG 0 ou 1. La majorité des patients inclus avait reçu 1 ligne de chimiothérapie contenant du docétaxel (84% dans le groupe cabazitaxel et 87% dans le groupe mitoxantrone).

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 15,1 mois dans le groupe cabazitaxel versus 12,7 mois dans le groupe mitoxantrone soit une différence absolue de 2,4 mois en faveur du groupe cabazitaxel (HR = 0,70 IC95% : [0,59 - 0,83]).

La médiane de survie sans progression a été de 2,8 mois dans le groupe cabazitaxel versus 1,4 mois dans le groupe mitoxantrone soit une différence de 1,4 mois en faveur de cabazitaxel (HR=0,74 IC95% : [0,64 - 0,86]).

La réponse biologique (diminution supérieure ou égale à 50% du taux de PSA) a été de 39,2% dans le groupe cabazitaxel versus 17,8% dans le groupe mitoxantrone, p=0,0002.

L'analyse en sous-groupes prenant en compte les facteurs pronostiques suggère un effet hétérogène sur la survie globale avec notamment une absence de différence entre cabazitaxel et mitoxantrone chez les patients qui ont reçu 3 cycles ou moins (225 mg/m²) du docétaxel.

Le pourcentage de réponses en termes de douleur et le temps médian jusqu'à progression de la douleur n'ont pas été différents entre les 2 groupes.

On ne dispose pas de données de qualité de vie.

La tolérance a été moins bonne dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxantrone.

En particulier ont été plus fréquents dans le groupe cabazitaxel : les arrêts de traitement pour événements indésirables (18,3% versus 8,4%), les événements indésirables de grade ≥ 3 (57,4% versus 39,4%) dont les neutropénies (21,3% versus 7%), la diarrhée (6,2% versus 0,3%) et l'asthénie (4,6% versus 2,4%).

Par ailleurs, l'industriel a débuté en avril 2011 une étude (EFC11785)³ dans l'indication cancer de la prostate métastatique hormono-résistant après un traitement à base de docétaxel. Cette étude de phase III dont les inclusions sont en cours a pour objectif de démontrer la non-infériorité, en termes de survie globale, d'une posologie de cabazitaxel 20 mg/m² versus 25 mg/m², en association à la prednisone.

Au regard du risque élevé de survenue d'événements indésirables sévères constaté avec une posologie de cabazitaxel à 25 mg/m² dans l'étude pivot et dans l'attente des résultats de cette étude de non infériorité, la posologie de cabazitaxel optimale reste donc à définir.

³ <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01308580>

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;

Intérêt de santé publique :

Le fardeau représenté par le cancer de la prostate est important : c'est le plus fréquent de tous les cancers et, en termes de mortalité, il est la 4ème cause de décès par cancer chez l'homme. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population relevant de l'indication thérapeutique de JEVTANA (cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traité par docétaxel) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004).

Au vu des données de l'essai clinique, l'impact de JEVTANA sur la morbi-mortalité est faible. La qualité de vie des patients traités n'a pas été évaluée dans cet essai. Aussi, l'impact de JEVTANA sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Toutefois, JEVTANA pourrait avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients traités du fait des problèmes de tolérance rencontrés.

Aussi, la spécialité JEVTANA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à la stratégie actuellement utilisée.

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

Il s'agit d'un traitement de seconde intention après échec d'une première ligne de chimiothérapie ;
Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie ;

Le service médical rendu par JEVTANA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

JEVTANA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le cancer de la prostate hormonorésistant correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Son pronostic est mauvais, avec une médiane de survie de 9 à 18 mois⁴. Après échec d'une castration hormonale, le traitement du cancer de la prostate métastatique fait appel à une chimiothérapie systémique. Le docétaxel, ayant été associé à une amélioration de la survie globale⁵, constitue le traitement de choix en première ligne. En deuxième ligne de traitement, une reprise du docetaxel chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale au docetaxel avec un intervalle libre de plusieurs mois peut être envisagée ; elle permet d'obtenir une réponse

⁴ Alexandre I, Rixe O. Cancer de la prostate hormonorésistant. EMC (Elsevier masson SAS, Paris), Urologie, 18-560-A-18, 2007

⁵ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502-1512.

biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ six mois^{6,7}.

JEVTANA constitue une nouvelle modalité thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traité par une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.4. Population cible

La population cible de JEVANA correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

La population au stade métastatique correspond à deux sous groupes :

- patients diagnostiqués au stade métastatique
- patients initialement diagnostiqué au stade localisé ou localement avancé et ayant évolué ultérieurement vers un stade métastatique

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 71 577 nouveaux cas par an⁸.

Selon une étude fournie pour l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate⁹, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés ;
- 3% pour les stades localement avancés ;
- 10% pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients diagnostiqués au stade métastatique peut donc être estimé à 7 160 patients en 2010.

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

Le pourcentage de progression à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate, et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2 de la classification TNM)¹⁰. D'après la répartition des stades cliniques T1 (27%) et T2 (58%) de l'étude OPEPS, on peut approcher le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique à environ 20%.

On estime le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique à 12 030 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 ans¹¹. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 860 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 20 050 patients par an.

Les patients atteints d'un cancer métastatique sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients. Parmi ceux-ci, 48% deviennent hormono-résistants, soit 9 240 patients.

Parmi les patients hormono-résistants, 60% des patients sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie. Ces patients sont traités à 97% par docétaxel en première ligne de chimiothérapie soit 5 380 patients.

⁶ Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.

⁷ Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE) *BJU International* 2010;106:974-8.

⁸ INCA. La situation du cancer en France. Novembre 2010 –

http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010

⁹ M. Bernard Debré, Député. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Conclusion et Etude réalisée pour l'OPEPS en 2008 (cohorte FRANCIM-InVS 2001). 2009 : 154-172.

¹⁰ Avancés C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. *Médecine Nucléaire*. 2008 ; 32 : 46–50.

¹¹ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 ; 14 : 493–499.

Parmi les patients toujours en vie à l'issue d'une première ligne de chimiothérapie contenant du docétaxel, environ la moitié¹² serait candidats à un traitement de seconde ligne, soit 2 690 patients.

La population cible de JEVTANA est estimée à environ 2 700 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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

¹² Etude observationnelle non publiée réalisée par la firme en 2010