



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 avril 2007

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

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

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

docétaxel

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes en oncologie
ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM : 20 octobre 2004 - Rectificatifs : 17 juillet 1998 - 28 août 2000 - 09 janvier
2003 - 20 octobre 2004 - 5 janvier 2005 - 27 avril 2006 – 23 octobre 2006

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « **TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures. »**

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

docétaxel

1.2. Indications

Cancer du sein

TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

TAXOTERE (docétaxel) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures.

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

1.3. Posologie

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de TAXOTERE est de 75 mg/m² (perfusion de 1 heure) suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² (perfusion de 1 heure) à J1, suivi de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour (perfusion continue sur 5 jours).

Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie. Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate (avant et après le cisplatine) devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :
Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments cytotoxiques indiqués dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures :

- FLURO-URACILE ICN (fluoro-uracile) et les spécialités à base de fluoro-uracile
- BLEOMYCINE BELLON (bléomycine)
- CISPLATYL (cisplatine) et les spécialités à base de cisplatine
- PARAPLATINE (carboplatine) et les spécialités à base de carboplatine
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et les spécialités à base de méthotrexate
- ERBITUX (cetuximab)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte une étude de phase III (TAX 323).

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de TAXOTERE en traitement d'induction ont été évaluées chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) au cours d'une étude de phase III, randomisée ouverte (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, (les tumeurs du nasopharynx, nasales et paranasales n'ont pas été incluses) ont reçu :

- soit TPF : TAXOTERE 75 mg/m² suivi de cisplatine 75 mg/m² à J1, suivi de 5-fluorouracile 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours
- soit PF : cisplatine 100 mg/m² à J1, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours.

Ces traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, sous réserve qu'une réponse mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après le 2^{ème} cycle.

Les patients dont la tumeur n'avait pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après, une radiothérapie d'une durée de 7 semaines conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants. La radiothérapie locorégionale a été réalisée selon deux modes :

- soit conventionnelle : 1,8 Gy – 2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy
- soit accélérée/hyperfractionnée : 2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine.

Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Un traitement chirurgical a été autorisé après la chimiothérapie (avant ou après la radiothérapie).

Le critère principal a été la survie sans progression définie par la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou le décès, quelle que soit sa cause.

Les critères secondaires ont été : la survie globale, le taux de réponse objective (réponse complète et réponse partielle¹), la qualité de vie et le bénéfice clinique (symptômes locaux), la durée médiane de réponse et la tolérance.

Résultats de l'étude :

L'atteinte de l'oropharynx était prédominante et a concerné 46,1% des cas, celle de l'hypopharynx 29,3% des cas et celle de la cavité buccale 17,6%.

Tous les patients avaient un état général (échelle OMS) de 0 ou 1.

Environ 70% des patients avaient une tumeur classée T4 et près de 90% avaient une atteinte ganglionnaire.

L'âge médian était de 53 ans.

¹ réduction d'au moins 50% de la taille de la tumeur

Les patients du groupe TPF ont reçu en prophylaxie de la ciprofloxacine (500 mg par voie orale 2 fois par jour) pendant 10 jours, en commençant le 5ème jour de chaque cycle.

Après un suivi médian de 33,7 mois, la survie sans progression (critère principal) a été améliorée de 3 mois dans le groupe TPF par rapport au groupe PF (11,4 mois dans le groupe TPF versus 8,3 mois dans le groupe PF, $p=0,0042$).

La médiane de survie a été significativement plus longue dans le groupe TPF que dans le groupe PF (18,6 mois versus 14,5 mois le groupe PF) soit une réduction du risque relatif de 28% [RR=0,72 (0,56-0,93)], $p=0,0128$.

Le taux de réponse objective après chimiothérapie a été de 67,8% dans le groupe TPF versus 53,6% dans le groupe PF, $p=0,006$. Le taux de réponse complète a été faible et ne diffère pas statistiquement entre les groupes (8,5% dans le groupe TPF et 6,6% dans le groupe PF).

Le taux de réponse après traitement par chimiothérapie suivie de radiothérapie a été de 72,3% dans le groupe TPF et de 58,6% dans le groupe PF.

La durée médiane de réponse (réponse complète et partielle) a été de 15,7 mois dans le groupe TPF versus 11,7 mois dans le groupe PF, $p=0,0457$.

Les paramètres de bénéfice clinique de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS-HN, spécifique des cancers des VADS mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, ont été significativement en faveur du groupe TPF par rapport au groupe PF.

Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) a été significativement plus long dans le groupe TPF que dans le groupe PF. L'amélioration du score d'intensité de la douleur n'a pas différé entre les deux groupes.

Durant cette étude, 45 patients (25,9%) du groupe TPF et 27 (14,9%) du groupe PF ont subi un acte chirurgical.

3.2. Effets indésirables

Lors de la chimiothérapie, les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 6,2% dans le groupe TPF et de 11,6% dans le groupe PF.

La leucopénie a été plus fréquente dans le groupe TPF (91,4% versus 76,2%), en particulier les grades 3-4 (41,4% vs 23,2%).

Les infections associées à une neutropénie ont été plus fréquentes dans le groupe TPF (13,9% versus 8,3%) ainsi que les neutropénies fébriles (5,2% versus 2,2%). Le nombre de décès liés à une infection neutropénique a été de 4 dans le groupe TPF et de 6 dans le groupe PF.

L'alopécie a été plus fréquente dans le groupe TPF (81%) que dans le groupe PF (43%). La stomatite de grade 3-4 a été plus rare dans le groupe TPF que dans le groupe PF (4% vs 11%), la dose de 5-FU étant plus faible dans le groupe trithérapie.

Les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe PF (38,7%) que dans le groupe TPF (26,4%), la dose de cisplatine étant plus faible dans le groupe trithérapie.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'association TPF (docétaxel + cisplatine + 5 fluorouracile) en traitement néoadjuvant à la radiothérapie comparées à celles de l'association PF (cisplatine + 5 fluorouracile) ont été évaluées dans une étude de phase III (TAX 323) randomisée, ouverte, réalisée chez 358 patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures localement avancé et inopérable.

Dans le groupe TPF par rapport au groupe PF :

- la survie sans progression (critère principal) a été améliorée de 3 mois (11,4 versus 8,3 mois, $p=0,0042$).
- la médiane de survie a été plus longue (18,6 versus 14,5 mois) soit une réduction relative du risque de mortalité de 28% [RR=0,72 (0,56-0,93)], $p=0,0128$.
- les paramètres de bénéfice clinique de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS-HN, spécifique des cancers des VADS (mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement) ont été significativement en faveur du groupe TPF.

La tolérance du TPF a été jugée acceptable. Les effets indésirables plus fréquents avec TPF qu'avec PF ont été les leucopénies de grade 3 et 4 (41% vs 23%) et l'alopécie (81% vs 43%). En revanche les vomissements (39% vs 26%) et les stomatites de grade 3 et 4 ont été moins fréquents .

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer des voies aéro-digestives supérieures engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;
A ce stade de la maladie, il existe peu d'alternatives thérapeutiques ;

Intérêt de santé publique attendu :

Les cancers des voies aérodigestives supérieures constituent un fardeau important en termes de santé publique.

Celui représenté par les patients ayant un carcinome épidermoïde localement avancé et non opérable est modéré en raison du nombre plus restreint de patients.

L'amélioration du traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures est un besoin de santé publique (priorité du GTNDO²).

En considérant les résultats des études comparatives en situation néoadjuvante, qui ne concernent que des patients en bon état général, et malgré l'absence des données disponibles comparatives versus la radiochimiothérapie concomitante, un impact faible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie peut-être attendu pour cette spécialité.

L'utilisation de cette spécialité pourrait constituer une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TAXOTERE en association au cisplatine et 5-FU (TPF) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) par rapport à l'association cisplatine et 5-FU (PF) dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement habituel des tumeurs inopérables de la sphère ORL est actuellement en France l'association concomitante d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans 5-fluoro-uracile.

La supériorité de ce protocole sur la classique radiothérapie exclusive, prouvée dans plusieurs études randomisées, s'exprime en termes de taux de contrôle locorégional et de survie globale^{3 4 5}. L'utilisation de cette combinaison a fait passer le taux de survie globale

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

³ Brizel and Esclamado. Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced, Non metastatic, Squamous Carcinoma. J Clin Oncol.2006; 24: 2612-2617

⁴ Denis F, Garaud P, Bardet E, et al: Final results of the 94-01 GORTEC randomized trial comparing radiotherapy alone to concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 22:69-76, 2004

à 3 ans de 15-20% à 30-50%⁶. Le bénéfice est cependant obtenu au prix d'une augmentation de la toxicité immédiate et tardive, notamment de la radiomucite.

TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile (TPF) administré comme traitement néoadjuvant représente une nouvelle option thérapeutique de première ligne pour la prise en charge des patients présentant d'un carcinome épidermoïde localement avancé et inopérable des voies aéro-digestives supérieures. Cependant, en l'absence de données comparatives versus la radiochimiothérapie concomitante, la place de la chimiothérapie néoadjuvante est difficile à définir.

4.4. Population cible

En France, le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été estimé à environ 20 000⁷ en l'an 2000.

Dans plus de 95% des cas⁸, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde.

Le stade localement avancé représente environ 60% des cas,^{9 10} soit environ 12 000 cas par an. A ce stade, 60% des patients sont considérés comme inopérables d'emblée.

Sur ces bases, la population cible de Taxotere dans cette extension d'indication (en association au cisplatine et au 5-fluorouracile en traitement d'induction des cancers VADS) serait de 7 200 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

⁵ Wendt T, Grabenbauer G, Rodel C, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 16:1318-1324, 1998

⁶ Posner MR, and Wirth L. Cetuximab and Radiotherapy for Head and Neck Cancer . N Engl J Med 2006; 354:634-636

⁷ Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer, INVS 2003

⁸ <http://www.ligue-cancer.asso.fr> (2003)

⁹ State of the art management of locally advanced head and neck cancer . Br J Cancer 2005; 92: 1341-1348

¹⁰ Edwards S.Kim, Current opinion oncology, 2002, 14 :334-42