|  |  |
| --- | --- |
| docétaxel | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes (code ATC : L01CD02).

**Mécanisme d'action :**

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

**Effets pharmacodynamiques :**

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique in vitro sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup (mais pas sur toutes) de lignées cellulaires, surexprimant la glycoprotéine-p codée par le gène de multirésistance. In vivo, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

**Efficacité et tolérance cliniques :**

***Cancer du sein :***

*DOCETAXEL en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (traitement adjuvant) :*

* Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) :  
  L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80 %, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3, 4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit du docétaxel 75 mg/m2 administré 1 heure après 50 mg/m2 de doxorubicine et 500 mg/m2 de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m2 de doxorubicine suivie par 500 mg/m2 de fluorouracile et 500 mg/m2 de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5e jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administrée à 69 % des patientes du bras TAC et 72 % des patientes du bras FAC.  
  Deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées. La première analyse intermédiaire a été planifiée 3 ans après la date à laquelle la moitié des inclusions était réalisée. La seconde analyse intermédiaire a été faite après enregistrement de 400 événements de survie sans maladie, ce qui a permis un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée quand toutes les patientes avaient fait leur visite de suivi à 10 ans (sauf apparition d'événements de SSM ou patientes perdues du vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.  
  Une analyse finale a été réalisée avec un suivi médian réel de 96 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 10 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (39 % versus 45 % respectivement), soit une réduction du risque absolu de 6 % (p = 0,0043). La survie globale à 10 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (76 % versus 69 % respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 7 % (p = 0,002). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en termes de SSM et de SG, le rapport bénéfice/risque positif en faveur de TAC chez les patientes avec au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré à l'analyse finale.  
  Globalement, les résultats de l'étude démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour TAC comparé à FAC.  
  Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement, ont été analysés.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Nombre de ganglions envahis | Nombre de patientes | Survie sans maladie | | |
| Risque relatif\* | IC 95 % | P = |
| Total | 745 | 0,80 | 0,68 - 0,93 | 0,0043 |
| 1 - 3 | 467 | 0,72 | 0,58 - 0,91 | 0,0047 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70 - 1,09 | 0,2290 |
| Nombre de ganglions envahis | Nombre de patientes | Survie globale | | |
| Risque relatif\* | IC 95 % | P = |
| Total | 745 | 0,74 | 0,61 - 0,90 | 0,0020 |
| 1 - 3 | 467 | 0,62 | 0,46 - 0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,67 - 1,12 | 0,2746 |

* \* Un risque relatif inférieur à 1 signifie que TAC est associé à une survie sans rechute et une survie globale plus longue que FAC.
* Patientes présentant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie (GEICAM 9805) :  
  L'utilisation de DOCETAXEL dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit DOCETAXEL 75 mg/m2 administré une heure après 50 mg/m2 de doxorubicine et 500 mg/m2 de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m2 suivie par 500 mg/m2 de fluorouracile et 500 mg/m2 de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St-Gallen de 1998 (taille tumorale > 2 cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé [grade 2 à 3] et/ou âgé de < 35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. DOCETAXEL a été administré en perfusion de 1 heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les 3 semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (cf Effets indésirables). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE+ et/ou RP+ ont reçu 20 mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3 % des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2 % des patientes ayant reçu le protocole FAC.  
  La médiane de suivi a été de 77 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. Les patientes traitées par TAC ont eu 32 % de réduction de l'incidence de rechute comparée à celle observée chez les patientes traitées par FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % IC [0,49-0,93], p = 0,01). La survie globale (SG) était également plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24 % chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio = 0,76, 95 % IC [0,46-1,26], p = 0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.  
  Les résultats ont été analysés en sous-groupe selon les facteurs de pronostic majeurs prédéfinis des patientes traitées par TAC (voir tableau ci-dessous) :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Analyse en sous-groupe de l'étude du traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (analyse en intention de traiter) | | | |
| Sous-groupe de patientes | Nombre de patientes dans le groupe TAC | Survie sans progression | |
| Hazard ratio\* | 95 % IC |
| Globale | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Âge Catégorie 1 : |  |  |  |
| - < 50 ans | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| - > 50 ans | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Âge Catégorie 2 : |  |  |  |
| - < 35 ans | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| - > 35 ans | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Statut des récepteurs hormonaux : |  |  |  |
| - Négatif | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| - Positif | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Taille tumorale : |  |  |  |
| - < 2 cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| - > 2 cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Grade histologique : |  |  |  |
| - grade 1 (inclus grade non évalué) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| - grade 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| - grade 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Statut ménopause : |  |  |  |
| - Préménopause | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| - Postménopause | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

* \*  Un hazard ratio (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à FAC.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Analyses exploratives en sous-groupe de la survie sans maladie des patientes relevant des critères d'indication de la chimiothérapie de St-Gallen de 2009 - (population en intention de traiter) ont été réalisées et présentées ci-dessous | | | | |
|  | TAC | FAC | Hazard ratio (TAC/FAC) |  |
| Sous-groupes | (n = 539) | (N = 521) | (95 % IC) | Valeur de p |
| Conformité à l'indication d'une chimiothérapie\* |  |  |  |  |
| Non | 18/214 (8,4 %) | 26/227 (11,5 %) | 0,796 (0,434-1,459) | 0,4593 |
| Oui | 48/325 (14,8 %) | 69/294 (23,5 %) | 0,606 (0,42-0,877) | 0,0072 |

* TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide ; FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide ; IC = intervalle de confiance ; RE = récepteurs aux oestrogènes ; RP = récepteurs à la progestérone.  
    
  \*  RE/RP-négatif ou grade 3 ou taille tumorale > 5 cm.

Le hazard ratio a été estimé selon le modèle proportionnel de COX avec ce groupe comme facteur.

*DOCETAXEL en monothérapie :*

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m2 toutes les 3 semaines.

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m2 toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois versus doxorubicine 14 mois, p = 0,38) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines versus doxorubicine 23 semaines, p = 0,54), le docétaxel augmente le taux de réponse (52 % versus 37 %, p = 0,01) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines versus 23 semaines, p = 0,007).

Trois patients sous docétaxel (2 %) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique, tandis que 15 patients sous doxorubicine (9 %) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association à base de mitomycine C et de vinblastine (12 mg/m2 toutes les 6 semaines et 6 mg/m2 toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33 % versus 12 %, p < 0,0001), la survie sans progression (19 semaines versus 11 semaines, p = 0,0004) et la survie globale (11 mois versus 9 mois, p = 0,01).

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de tolérance du docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (cf Effets indésirables).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer le docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir soit 100 mg/m2 de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m2 de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32 % vs 25 %, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p < 0,01) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; p = 0,03).

Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4 %) par rapport au bras paclitaxel (23,0 %).

*DOCETAXEL en association avec la doxorubicine :*

Une étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour un cancer métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m2) associée au docétaxel (75 mg/m2), bras AT, versus la doxorubicine (60 mg/m2) associée au cyclophosphamide (600 mg/m2), bras AC. Les deux traitements ont été administrés au jour J1 toutes les trois semaines.

* Le temps jusqu'à progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, p = 0,0138 : 37,3 semaines (IC 95 % : 33,4 - 42,1) dans le bras AT versus 31,9 semaines (IC 95 % : 27,4 - 36,0) dans le bras AC.
* Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, p = 0,009 : 59,3 % (IC 95 % : 52,8 - 65,9) dans le bras AT versus 46,5 % (IC 95 % : 39,8 - 53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, il a été retrouvé, plus fréquemment dans le bras AT que dans le bras AC : une neutropénie sévère (90 % versus 68,6 %), une neutropénie fébrile (33,3 % versus 10 %), une infection (8 % versus 2,4 %), une diarrhée (7,5 % versus 1,4 %), une asthénie (8,5 % versus 2,4 %), une douleur (2,8 % versus 0 %). Par ailleurs, il a été mis en évidence, plus fréquemment dans le bras AC que dans le bras AT, une anémie sévère (15,8 % versus 8,5 %) et une plus grande incidence de toxicité cardiaque sévère : insuffisance cardiaque congestive (3,8 % versus 2,8 %), baisse absolue de FEVG >= 20 % (13,1 % versus 6,1 %), baisse absolue de FEVG >= 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patient dans le bras AT (par insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patients dans le bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive).

Dans les deux bras, la qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire EORTC, était comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

*DOCETAXEL en association avec le trastuzumab :*

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. 186 patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m2) avec ou sans trastuzumab ; 60 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cette étude pivotale, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence in situ hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude, 87 % des patientes étaient IHC 3+, et 95 % des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant | | |
| Paramètres | Docétaxel + trastuzumab\* n = 92 | Docétaxel n = 94 |
| Taux de réponse (IC 95 %) | 61 % (50 - 71) | 34 % (25 - 45) |
| Durée médiane de la réponse [mois] (IC 95 %) | 11,4 (9,2 - 15,0) | 5,1 (4,4 - 6,2) |
| Temps médian jusqu'à progression [mois] (IC 95 %) | 10,6 (7,6 - 12,9) | 5,7 (5,0 - 6,5) |
| Durée médiane de survie [mois] (IC 95 %) | 30,5\*\* (26,8 - na\*\*\*) | 22,1\*\* (17,6 - 28,9) |

\*  Analyse de toute la population (en intention de traiter).

\*\*  Médiane de survie estimée.

\*\*\*  « na » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

*DOCETAXEL en association avec la capécitabine :*

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, de phase III, justifient l'emploi du docétaxel en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline.

Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg/m2 de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1  heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m2 deux fois par jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m2 en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec l'association docétaxel-capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (association) versus 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) était de 41,6 % (association) versus 29,7 % (docétaxel seul) ; p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association docétaxel-capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (association) versus 128 jours (docétaxel seul).

***Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules :***

*Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie :*

Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m2 comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40 %) comparé aux meilleurs traitements palliatifs (16 %).

L'utilisation d'analgésiques morphiniques (p < 0,01), d'analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d'autres traitements liés aux pathologies (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01) était moindre chez les patients traités par le docétaxel à la dose de 75 mg/m2 comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

Le taux de réponse global était de 6,8 % chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

*DOCETAXEL en association aux sels de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure :*

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, non résécable, de stade III B ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70 % ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m2 en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m2 en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m2 en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb), AUC 6 mg/ml × min, en 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m2 administrée en 6-10 minutes à J1, J8, J15 et J22 suivie par du cisplatine à 100 mg/m2 administré à J1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Les données de survie, de temps médian jusqu'à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l'étude, dans le tableau ci-dessous | | | |
|  | TCis (n = 408) | VCis (n = 404) | Analyse statistique |
| *Survie globale (objectif primaire) :* |  |  |  |
| - Survie médiane (mois) | 11,3 | 10,1 | Risque relatif : 1,122 [IC 97,2 % : 0,937 ; 1,342]\* |
| - Taux de survie à 1 an (%) | 46 | 41 | Différence entre les traitements : 5,4 % [IC 95 % : - 1,1 ; 12,0] |
| - Taux de survie à 2 ans (%) | 21 | 14 | Différence entre les traitements : 6,2 % [IC 95 % : 0,2 ; 12,3] |
| *Temps médian jusqu'à progression (semaines)* | 22,0 | 23,0 | Risque relatif : 1,032 [IC 95 % : 0,876 ; 1,216] |
| *Taux de réponse global (%)* | 31,6 | 24,5 | Différence entre les traitements : 7,1 % [IC 95 % : 0,7 ; 13,5] |

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

Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.

L'association docétaxel-carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité, en termes d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

***Cancer de la prostate :***

La tolérance et l'efficacité du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonorésistant ont été évaluées lors d'une étude de phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky >= 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

* Docétaxel 75 mg/m2 toutes les 3 semaines pendant 10 cycles.
* Docétaxel 30 mg/m2 administré toutes les semaines pendant 5 semaines suivi d'une semaine de repos pendant 5 cycles.
* Mitoxantrone 12 mg/m2 toutes les 3 semaines pendant 10 cycles.

Dans les 3 groupes de traitement, la prednisone ou la prednisolone était administrée en continu à raison de 5 mg 2 fois par jour. Il a été démontré une survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les 3 semaines en comparaison à celle des patients du bras contrôle, traités par la mitoxantrone. La différence en gain de survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative comparée au bras contrôle.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous | | | |
| Critères | Docétaxel toutes les 3 sem | Docétaxel toutes les sem | Mitoxantrone toutes les 3 sem |
| Nombre de patients | 335 | 334 | 337 |
| Survie médiane (mois) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| (IC 95 %) | (17,0-21,2) | (15,7-19,0) | (14,4-18,6) |
| Risque relatif | 0,761 | 0,912 | - |
| (IC 95 %) | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | - |
| Valeur de p(1)(2) | 0,0094 | 0,3624 | - |
| Nombre de patients | 291 | 282 | 300 |
| Taux de réponse du PSA(3) (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| (IC 95 %) | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| Valeur de p(2) | 0,0005 | < 0,0001 | - |
| Nombre de patients | 153 | 154 | 157 |
| Taux de réponse à la douleur (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| (IC 95 %) | (27,1-42,7) | (24,0-39,1) | (15,5-28,9) |
| Valeur de p(2) | 0,0107 | 0,0798 | - |
| Nombre de patients | 141 | 134 | 137 |
| Taux de réponse tumorale (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| (IC 95 %) | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3,0-12,1) |
| Valeur de p(2) | 0,1112 | 0,5853 | - |

(1)  Test log rank stratifié.

(2)  Seuil de signification statistique = 0,0175.

(3)  PSA : antigène spécifique de la prostate.

Étant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel a présenté un profil de tolérance sensiblement meilleur que le docétaxel toutes les 3 semaines, il est possible que certains patients puissent bénéficier de ce schéma.

En terme de qualité de vie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

***Adénocarcinome gastrique :***

L'étude ouverte, multicentrique, randomisée a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky > 70 ont reçu soit :

* docétaxel (T) 75 mg/m2 à J 1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m2 à J 1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m2 par jour pendant 5 jours ;
* cisplatine (C) 100 mg/m2 à J 1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m2 par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF.

Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.

Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1 % et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) en faveur du bras TCF avec une réduction du risque de mortalité de 22,7 %. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Efficacité du docétaxel dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique | | |
| Critères | TCF N = 221 | CF N = 224 |
| Temps médian jusqu'à progression (mois) | 5,6 | 3,7 |
| (IC 95 %) | (4,86-5,91) | (3,45-4,47) |
| Risque relatif | 1,473 | |
| (IC 95 %) | (1,189-1,825) | |
| Valeur de p\* | 0,0004 | |
| Survie médiane (mois) | 9,2 | 8,6 |
| (IC 95 %) | (8,38-10,58) | (7,16-9,46) |
| Estimation à 2 ans (%) | 18,4 | 8,8 |
| Risque relatif | 1,293 | |
| (IC 95 %) | (1,041-1,606) | |
| Valeur de p\* | 0,0201 | |
| Taux de réponse global [RC+RP] (%) | 36,7 | 25,4 |
| Valeur de p | 0,0106 | |
| Taux de progression de la maladie | 16,7 | 25,9 |

\*  Test log rank stratifié.

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.

Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18e et le 30e mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.

Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5 % de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus longs dans le bras TCF par rapport au bras CF.

***Cancers des voies aérodigestives supérieures :***

*Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) :*

L'efficacité et la tolérance de DOCETAXEL en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m2/j en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (>= 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients, dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m2/j en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (>= 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy-2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie 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.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5e jour de chaque cycle, ou équivalent.

La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28 %, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des voies aérodigestives supérieures (analyse en intention de traiter) | | |
| Critères d'évaluation | Docétaxel + Cis + 5-FU N = 177 | Cis + 5-FU N = 181 |
| Médiane de survie sans progression (mois) | 11,4 | 8,3 |
| (IC 95 %) | (10,1-14,0) | (7,4-9,1) |
| Risque relatif ajusté | 0,70 | |
| (IC 95 %) | (0,55-0,89) | |
| Valeur de p\* | 0,0042 | |
| Médiane de survie (mois) | 18,6 | 14,5 |
| (IC 95 %) | (15,7-24,0) | (11,6-18,7) |
| Risque relatif | 0,72 | |
| (IC 95 %) | (0,56-0,93) | |
| Valeur de p\*\* | 0,0128 | |
| Réponse objective à la chimiothérapie (%) | 67,8 | 53,6 |
| (IC 95 %) | (60,4-74,6) | (46,0-61,0) |
| Valeur de p\*\*\* | 0,006 | |
| Réponse objective au traitement [chimiothérapie ± radiothérapie] (%) | 72,3 | 58,6 |
| (IC 95 %) | (65,1-78,8) | (51,0-65,8) |
| Valeur de p\*\*\* | 0,006 | |
| Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie ± radiothérapie] (mois) | N = 128 15,7 | N = 106 11,7 |
| (IC 95 %) | (13,4-24,6) | (10,2-17,4) |
| Risque relatif | 0,72 | |
| (IC 95 %) | (0,52-0,99) | |
| Valeur de p\*\* | 0,0457 | |

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + 5-FU.

\*  Modèle de COX (ajustement sur le Performance Status [échelle OMS], la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N).

\*\*  Test log rank.

\*\*\*  Test du Chi2.

Paramètres de qualité de vie :

Les patients traités par le TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur état de santé général par rapport à ceux traités par PF (p = 0,01, échelle de l'EORTC-QLQ-C30)

Paramètres de bénéfices cliniques :

Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS-HN, spécifique des cancers des VADS et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF. Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

*Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) :*

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m2/j en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m2/j en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30 % du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif [RR] = 0,70, intervalle de confiance à 95 % [95 % IC] = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29 % du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95 % IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Efficacité du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS (analyse en intention de traiter) | | |
| Critères d'évaluation | Docétaxel + Cis + 5-FU N = 255 | Cis + 5-FU N = 246 |
| Survie globale médiane (mois) | 70,6 | 30,1 |
| (95 % IC) | (40,9-NA) | (20,9-51,5) |
| Risque relatif | 0,70 | |
| (95 % IC) | (0,54-0,90) | |
| Valeur de p\* | 0,0058 | |
| Médiane de survie sans progression (mois) | 35,5 | 13,1 |
| (95 % IC) | (19,3-NA) | (10,6-20,2) |
| Risque relatif | 0,71 | |
| (95 % IC) | (0,56-0,90) | |
| Valeur de p\*\* | 0,004 | |
| Réponse objective à la chimiothérapie [RC + RP] (%) | 71,8 | 64,2 |
| (95 % IC) | (65,8-77,2) | (57,9-70,2) |
| Valeur de p\*\*\* | 0,070 | |
| Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie ± radiothérapie] (%) | 76,5 | 71,5 |
| (95 % IC) | (70,8-81,5) | (65,5-77,1) |
| Valeur de p\*\*\* | 0,029 | |

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + 5-FU.

NA = non atteint.

\*  Test log rank non ajusté.

\*\*  Test Log rank non ajusté pour les comparaisons multiples.

\*\*\*  Test du Chi2 non ajusté pour les comparaisons multiples.

**Population pédiatrique :**

L'Agence du médicament européenne a dérogé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec DOCETAXEL dans les sous-populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aérodigestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III moins différenciés (cf Posologie et Mode d'administration pour une information sur l'utilisation dans les populations pédiatriques).