



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

DOCÉTAXEL (TAXOTÈRE^{MD})

Pour le traitement du cancer de la prostate

Évaluation complète



TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	4
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	5
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	6
3.1 MÉCANISME D'ACTION	6
3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
3.2.1 Dose adulte	6
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	7
4.1 PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	7
4.2 INTERACTIONS MAJEURES RECONNUES ET MÉCANISME IMPLIQUÉ	7
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	8
5.1 ÉTAT DE LA LITTÉRATURE POUR LE CANCER MÉTASTATIQUE DE LA PROSTATE HORMONORÉSISTANT	8
5.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU DOCÉTAXEL DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE HORMONORÉSISTANT	8
5.3 ÉTUDES MAJEURES	9
5.4 ÉTUDES EN COURS	10
5.5 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES	11
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	12
6.1 EFFETS INDÉSIRABLES SÉRIEUX	12
6.2 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS	13
6.2.1 Précautions et ajustements posologiques pour le docétaxel	13
6.2.2 Contre-indications à l'utilisation du docétaxel	13
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	14
7.1 COÛTS	14
7.2 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	15
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	16
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	17
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	18
ANNEXE 1 QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	19
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE	20
ANNEXE 3 ÉTUDES DE PHASE II	21
ANNEXE 4 GRILLE RÉSUMÉE DES ÉTUDES	22
ANNEXE 5 TRADUCTION DES TERMES COURAMMENT EMPLOYÉS EN ONCOLOGIE	23
ANNEXE 6 AUTRES INDICATIONS DU DOCÉTAXEL	24
ANNEXE 7 COURBES KAPLAN-MEIER POUR LES 2 ÉTUDES RETENUES	25
ANNEXE 8 ALGORITHME POUR LE CALCUL DU SCORE DE JADAD	26
ANNEXE 9 CRITÈRES D'UTILISATION DU DOCÉTAXEL ET DE LA PRÉDNISONE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE	27
ANNEXE 10 ÉCHELLE DE PERFORMANCE DE KARNOFSKY	28

SOMMAIRE

Aucune thérapie n'a à ce jour démontré d'avantage sur la survie dans le traitement du cancer de la prostate avancé métastatique résistant à l'hormonothérapie. Le seul traitement généralement utilisé dans les CHUs (mitoxantrone et prédnisone) a démontré une amélioration de la qualité de vie et une diminution de douleur. Le tableau suivant montre les données de la dernière étude (TAX 327) et les comparaisons entre les deux traitements.

	Nouvelle alternative Docétaxel + prédnisone	Traitement standard Mitoxantrone + prédnisone	
Posologie	Docétaxel 75 mg/m ² iv q 3 semaines + prédnisone 5 mg po bid en continu	Mitoxantrone 12 mg/m ² iv q 3 semaines + prédnisone 5 mg po bid en continu	
Évidences cliniques			Différence
Survie médiane	18.9 mois (IC 95% = 17.0-21.2) HR : 0.76 (IC 95%= 0.62-0.94)	16.5 mois (IC 95%= 14.4-18.6)	2.4 mois (p = 0.009)
Diminution douleur	35%(IC 95%= 27-43)	22% (IC 95%= 16-29) 29% vs prédnisone seule dans étude Tannock (1996)	13% (p=0.01)
Diminution APS⁺> 50%	45% (IC 95%= 40-51)	32% (IC 95% = 26-37)	13% (p<0.001)
Réponse tumorale	12%	7%	5% (p = 0.11)
Qualité de vie	22% (IC 95%= 17-27)	13% (IC 95%= 9-18)	9% (p=0.009)
Effets indésirables	Neutropénie, fatigue, alopecie, diarrhée, changements a/n ongles, neuropathies périphériques, dyspnée, larmolement, œdème périphérique	Neutropénie, détérioration de la fonction ventriculaire,	
Interactions médicamenteuses	Médicaments inhibiteurs, inducteurs ou métabolisés par le CYP 3A4		
Coûts par cycle et coûts totaux	1510\$ soit 14345 \$ pour 9.5 cycles (médiane de l'étude)	218\$ soit 1090\$ pour 5 cycles (médiane de l'étude) jusqu'à 10 cycles, soit un total de 2180\$.	1292\$ de plus par cycle de traitement

+ Antigène prostatique spécifique

Avantages de la nouvelle thérapie	Inconvénients
amélioration modeste de la survie de 2.4 mois	Augmentation notable des coûts
diminution du risque relatif de décès de 24%	
amélioration de la douleur et de la qualité de vie pendant les 18,9 mois de survie médiane où 9% de plus de patients ont une amélioration de plus de 16 points sur l'échelle	Augmentation de la fréquence d'effets indésirables
diminution de l'APS	

Recommandation du PGTM :

Le docétaxel en association avec la prédnisone semble être une alternative intéressante à la thérapie standard chez des patients ayant un cancer avancé ou métastatique hormonoréfractaire en améliorant la survie et la qualité de vie malgré une augmentation notable de coûts et d'effets indésirables et devrait être considéré comme une thérapie de choix chez ces patients ayant un bon statut de performance > 60% selon l'échelle de Karnofsky et chez qui les effets indésirables ne dépasseront pas l'avantage de la qualité de vie.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et la troisième cause de décès parmi les décès reliés au cancer au Canada. En 2004, on estime que 20 100 nouveaux cas seront dénombrés et que 4200 hommes en mourront¹. Pour la maladie localisée, la chirurgie, la radiothérapie et la brachythérapie peuvent traiter et améliorer la survie. Dans le cancer sensible, la thérapie hormonale peut augmenter la survie. Pour la maladie avancée, métastatique et réfractaire à l'hormonothérapie, aucun traitement n'améliore la survie. L'association de la mitoxantrone et de la prédnisone dans le cancer de la prostate avancé a les données les plus intéressantes au niveau de la palliation et est la plus utilisée. D'autres médicaments tels que la vinblastine, le paclitaxel, le 5-FU et l'estramustine sont également utilisés. Ce traitement diminue la douleur mais n'a jamais démontré une amélioration de la survie². La parution récente d'une étude clinique de phase III utilisant le docétaxel combiné à la prédnisone a démontré un effet bénéfique sur la survie, créant un engouement pour prescrire cette combinaison par les médecins³. Ce document est une évaluation du docétaxel (Taxotère®) dans le cancer de la prostate avancé réfractaire à l'hormonothérapie.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT⁴

Nom générique	Docétaxel
Nom commercial	TAXOTÈRE^{md}
Dose(s) et forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Vials de solution injectable et diluant fourni de 20 mg et 80 mg (40 mg/ml)
Nom du manufacturier	Sanofi-Aventis
Classe pharmacologique	Antinéoplasique (AHFS 10:00)

Statut et indication selon les agences gouvernementales	Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada ⁵ : www.hc-sc.gc.ca/BDPP	Information médicale du manufacturier indication(s) officielle(s) au Canada	Food and Drug Administration (FDA ⁶ , États-unis) www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Communauté Européenne ⁷ (CE) : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	RAMQ ⁸	BC Cancer Agency ⁹	Cancer Care Ontario ¹⁰
Cancer prostate avancé ou métastatique résistant à l'hormonothérapie	∅	∅ Sanofi-Aventis: contacté par : Nathalie Letarte le 09-02-2005	En association avec la prédnisone.	En association avec la prédnisone.	∅	∅	∅
Date d'approbation			19 mai 2004	4 novembre 2004			

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action^{4,11}

Le docétaxel agit en désorganisant le réseau des microtubules essentiel aux fonctions cellulaires pendant la mitose et l'interphase. Il favorise la formation de microtubules stables à partir de tubuline tout en inhibant leur dépolymérisation. Le docétaxel inhibe la mitose cellulaire et induit la mort cellulaire via l'apoptose.

3.2 Posologie et administration

3.2.1 Dose adulte

Le docétaxel n'étant pas encore approuvé au Canada dans cette indication, les doses citées proviennent des études évaluées plus bas.

Étude Tax 327¹ :

Docétaxel 75 mg/m² iv aux 3 semaines en association avec prédnisone 5 mg po bid en continu.

Étude S9916¹³ :

Docétaxel 60 mg/m² iv aux 3 semaines en association avec estramustine 280 mg po tid jour 1 à 5 de chaque cycle.

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques ^{4,11}

Paramètre	Valeur
T _{1/2} élimination	11.1 heures
Distribution	3 phases de distribution
Liaison aux protéines plasmatiques	> 95%
Volume de distribution	113 l ou 74-99 l/m ²
Voie majeure d'élimination	Fèces (80%)
Système microsomal CYP-450	Probablement métabolisé par CYP-450 3A4

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanisme impliqué ^{4,11,13,14}

Médicament	Mécanisme	Management
Aprépitant	L'aprépitant pourrait diminuer le métabolisme du docétaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou monitorer de près la toxicité du docétaxel
Cisplatine	Effets neurotoxiques additifs	Monitorer signes de neurotoxicité
Itraconazole	L'itraconazole pourrait diminuer le métabolisme du docétaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou monitorer de près la toxicité du docétaxel
Quinupristin/dalfopristin	L'antibiotique pourrait diminuer le métabolisme du docétaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou monitorer de près la toxicité du docétaxel
Thalidomide	Augmentation du risque de thrombophlébites.	Traitement actuellement en étude clinique

Le docétaxel est probablement métabolisé par les enzymes du cytochrome P-450 3A4 et il est nécessaire de porter une attention particulière aux médicaments concomitants pour éviter des interactions sérieuses.

Utilisation avec un inhibiteur du CYP 3A4 : diminution possible du métabolisme du docétaxel pouvant donner lieu à une augmentation de la toxicité.

Utilisation avec inducteur du CYP 3A4 : Augmentation possible du métabolisme du docétaxel, pouvant donner lieu à une diminution de l'efficacité.

5.1 État de la littérature pour le cancer métastatique de la prostate hormonorésistant

La thérapie adjuvante du cancer de la prostate vise une rémission avec l'utilisation de la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie¹⁵. Peu de traitements efficaces sont disponibles pour traiter le cancer de la prostate qui devient hormonorésistant. Seul le traitement de mitoxantrone et prédnisone était utilisé comme traitement palliatif pour améliorer les symptômes, sans toutefois améliorer la survie². Plusieurs molécules sont actuellement à l'étude dans cette indication pour trouver un traitement qui saura améliorer la survie. Toutefois, peu d'études randomisées ont étudié ces combinaisons de molécules (estramustine avec vinblastine ou 5-FU)

5.2 Évaluation de l'efficacité du docétaxel dans le cancer de la prostate métastatique hormonorésistant

Plusieurs études de phase II (annexe 3) ont évalué le docétaxel en monothérapie avec un schéma posologique aux semaines ou aux 3 semaines. Des résultats encourageants démontrant une réduction de l'antigène prostatique spécifique (APS) de 50% à 80% et une diminution de plus de 50% de la masse tumorale ont été publiés⁽¹⁶⁻²²⁾. Plusieurs patients ont démontré une stabilisation de la maladie. Quoique de nombreux effets indésirables hématologiques aient été notés, les traitements ont été bien tolérés par les patients. Le docétaxel a également été étudié en association. L'estramustine et le docétaxel ont un effet synergique in vitro. Des études de phases II ont démontré une activité intéressante de cette combinaison. Ces études ouvertes, non comparatives ont entraîné l'élaboration d'études plus rigoureuses de phase III.

5.3 Études majeures

Auteurs, année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Commentaires
Tannock, IF, TAX 327. 2004 ³	1006	Étude randomisée multicentrique de phase III	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire stratifié selon statut de performance.	Docétaxel 75 mg/m ² iv q 3 semaines ou docétaxel 30 mg/m ² iv q semaine ou mitoxantrone 12 mg/m ² q 3 semaines + prédnisone 5 mg po bid	<ul style="list-style-type: none"> ◆ HR décès : 0.76 ◆ HR ajusté décès : 0.75 ◆ Survie médiane de 18.9 mois vs 16.5 mois entre docétaxel q 3 semaines et mitoxantrone 	Différences significatives entre docétaxel q 3 semaines et mitoxantrone seulement.
Petrylak DP, 2004 ¹²	770	Étude randomisée multicentrique de phase III	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Estramustine 280 mg po tid jour 1 à 5 + docétaxel 60 mg/m ² iv jour 2 ou mitoxantrone 12 mg/m ² iv jour 1 + prédnisone 5 mg po bid.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ HR pour décès : 0.80 ◆ Survie médiane de 17.5 mois vs 15.6 mois ◆ Temps à la progression 6.3 mois vs 3.2 mois 	Dose de docétaxel augmentée à 70 mg/m ² et mitoxantrone à 14 mg/m ² si pas de toxicités de grade 3 ou 4 au premier cycle.
Tannock, IF, 1996. ²	161	Étude randomisée multicentrique de phase II	Cancer de la prostate métastatique symptomatique	Mitoxantrone 12 mg/m ² iv jour 1+ prédnisone 5 mg po bid en continu vs prédnisone 5 mg po bid en continu	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Diminution de la douleur comme indicateur primaire 29% vs 12% (p<0.01) ◆ Durée médiane de la réponse de la douleur : 43 semaines vs 18 semaines (p< 0.0001) 	Étude avec objectifs primaire de palliation Objectifs secondaires de survie : pas de différence significative entre les 2 groupes.

À ce jour, seulement deux études randomisées de phase III publiées retiennent l'attention (annexe 4 et 5).

L'étude TAX 327³, une étude de phase III, randomisée, multicentrique, a évalué deux schémas posologiques soit le docétaxel aux semaines ou à toutes les 3 semaines avec de la prédnisone en continu en comparaison avec le traitement standard soit le mitoxantrone aux 3 semaines et la prédnisone en continu. L'objectif primaire de l'étude était de démontrer un avantage sur la survie avec l'utilisation du docétaxel. Les objectifs secondaires mesuraient la diminution de la douleur, l'effet sur l'antigène prostatique spécifique, la qualité de vie et la réponse tumorale. 1006 patients ont été randomisés dans l'un des 3 bras de l'étude. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 3 groupes. Au niveau de l'objectif primaire de survie, les résultats étaient statistiquement significatifs en faveur du bras docétaxel + prédnisone aux 3 semaines (annexe 5). Les 2 régimes de docétaxel ont démontré un avantage statistiquement significatif sur la thérapie conventionnelle quant à la qualité de vie et la réduction de l'antigène prostatique spécifique, alors que le bras docétaxel aux 3 semaines a également démontré sa supériorité dans la diminution de la douleur. Les patients dans les groupes docétaxel ont subi plus d'effets indésirables que les patients sous mitoxantrone sans toutefois que cela nuise à leur qualité de vie.

Une deuxième étude de phase III, randomisée, multicentrique a évalué l'effet du docétaxel en combinaison avec l'estramustine versus le traitement standard¹². L'estramustine administré à raison de 280 mg tid du jour 1 à 5 associé au docétaxel 60 mg/m² iv aux 3 semaines était comparé à mitoxantrone 12 mg/m² iv aux 3 semaines + prédnisone 5 mg bid en continu. Les doses de chimiothérapie ont pu être augmentées après un premier cycle s'il n'y avait pas eu de toxicité de grade III ou IV. Il est à noter qu'en cours d'étude, un amendement a été fait pour ajouter de la warfarine et de l'aspirine au bras estramustine-docétaxel pour diminuer les effets thromboemboliques. L'étude avait comme objectif primaire de déterminer une différence de survie entre les 2 groupes. La survie sans progression, le taux de réponses objectives, la diminution de l'APS et les effets indésirables complétaient les objectifs. Un total de 770 hommes ont été randomisés sur l'un des deux bras. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. La survie médiane était de 17.5 mois pour les patients recevant docétaxel + estramustine versus 15.6 mois pour les patients recevant la mitoxantrone, différence statistiquement significative (annexe 5). Les diminutions de l'APS ont été supérieures dans le bras docétaxel et ce de façon statistiquement significative. Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes pour la réponse tumorale et la diminution de la douleur. Les patients traités dans le groupe docétaxel-estramustine ont plus fréquemment souffert d'effets indésirables de types fièvre neutropéniques, d'effets cardiovasculaires, de nausées et de vomissements, de troubles métaboliques et neurologiques que les patients sur le bras standard.

5.4 *Études en cours*²³

Plusieurs autres études de phase III sont actuellement en cours. Une étude (ECOG E-1899), dont le recrutement attendu est de 590 patients, compare la survie sans progression avec l'utilisation du docétaxel en combinaison avec l'estramustine versus l'hormonothérapie de deuxième ligne chez des patients avec taux de l'APS en augmentation. Une autre étude (RTOG-P-0014) compare l'hormonothérapie en combinaison avec différents types de chimiothérapie dont le docétaxel en association avec estramustine, en monothérapie aux 3 semaines et aux semaines. Cette étude prévoit recruter plus de 1000 patients sur une période prévue de 4 à 6 ans.

Le docétaxel dans le cancer de la prostate métastatique hormonorésistant étant devenu un standard de pratique dans certains pays, il est maintenant étudié dans des schémas adjuvants et néo-adjuvants. Ces études de phase II et III sont actuellement en recrutement et les résultats ne seront disponibles que d'ici quelques années. De plus, le docétaxel est étudié en combinaison avec plusieurs molécules prometteuses ou leur placebo.

5.5 *Évaluation de la qualité méthodologique des études*

Il est primordial d'évaluer la validité interne et externe des études cliniques avant d'utiliser leurs recommandations. Une présence de plusieurs biais peut nuire à l'extrapolation des résultats dans la population en général.

Il est également possible d'évaluer la qualité des essais cliniques randomisés en utilisant la grille de Jadad (annexe 8). Les deux premières études citées au point 5.3 sont randomisées. La randomisation a été effectuée de façon centralisée donc appropriée. Les deux études n'étaient pas à l'aveugle. Malheureusement, en oncologie, il est difficile d'effectuer des études cliniques à double-insu en raison, entre autres, des effets indésirables des médicaments et des modes d'administration propres à chaque médicament. Par contre, les deux études ont mentionné les pertes aux suivis et les raisons d'exclusion de certains patients.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux³

Effet indésirable(3)	Incidence (%)		
	Docétaxel + prédnisone aux 3 semaines	Docétaxel + prédnisone aux semaines	Mitoxantrone + prédnisone aux 3 semaines
Grade III ou IV**			
Anémie	5	5	2
Thrombocytopénie	1	0	1
Neutropénie	32*	2*	22
Fatigue	5	5	5
Tous les grades			
Neutropénie fébrile	3	0	2
Aggravation de la dysfonction cardiaque	10*	8*	22
Fatigue	53*	49*	35
Alopécie	65*	50*	13
Nausées, vomissements, ou les deux	42	41	38
Diarrhée	32*	34*	10
Atteinte unguéale	30*	37*	7
Neuropathie périphérique	30*	24*	7
Anorexie	17	21*	14
Dysgueusie	18*	24*	7
Stomatite	20*	17*	8
Myalgie	14	14	13
Dyspnée	15*	14*	9
Larmolement	10*	21*	1
Œdème périphérique	19*	12*	1
Épistaxis	6	17*	2
> 1 effet indésirable	26	29	20
Décès relié au traitement	0.3	0.3	1

* : (p au moins < 0.05 en comparaison avec le groupe mitoxantrone)

** : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

6.2 Précautions et contre-indications

6.2.1 Précautions et ajustements posologiques pour le docétaxel

Il est nécessaire d'administrer une pré-médication avant le docétaxel pour réduire le risque de réactions d'hypersensibilité et l'œdème périphérique^{9,11,13}. La posologie utilisée dans l'étude utilise moins de dexaméthasone que la posologie habituelle recommandée par la monographie car le docétaxel est utilisé avec de la prédnisone³.

Dexaméthasone : 8 mg po 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la dose de docétaxel.

Ajustements de doses^{9,11,13} :

Fonction rénale	Aucun ajustement requis		
Fonction hépatique	Phosphatase alcaline	AST et/ou ALT	Dose
	< 2.5 x LSN et	< 1.5 x LSN	100%
	2.5 – 5 x LSN et	1.5 – 5 x LSN	75%
	> 5 x LSN ou	> 5 x LSN	Éviter
Si bilirubine totale > LSN : traitement contre-indiqué			

LSN : limite supérieure de la normale

6.2.2 Contre-indications à l'utilisation du docétaxel^{9,11,13}

1. Hypersensibilité : Contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au docétaxel ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80.
2. Numération globulaire : Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez des patients ayant un nombre de neutrophiles < 1.5 x 10⁹/L
3. Insuffisance hépatique : Le docétaxel est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coûts

Coût d'acquisition des médicaments pour les hôpitaux :

Médicament	Coût (\$)
Docétaxel 20 mg/vial	463.00
Docétaxel 80 mg/vial	928.88
Prédnisone 5 mg/co	0.008
Mitoxantrone 20 mg/vial	207.71

Coût d'un traitement :

Traitement d'un cycle pour un patient moyen ayant une surface corporelle de 1.73m ²	Coût (\$)
Docétaxel/prédnisone aux 3 semaines	1510\$
Mitoxantrone/prédnisone aux 3 semaines	218\$

Coûts du docétaxel :

	# patients mitoxantrone par année	\$ mitoxantrone par patient pour 10 cycles	\$ mitoxantrone par année	% changement de mitoxantrone à docétaxel	# patients changés	Ajout de patients	# patients potentiels sous docétaxel par année	\$ docétaxel par patient pour 10 cycles	\$ docétaxel par année	différence \$\$\$
CHUM	20	2 180,00 \$	43 600,00 \$	0,95	19,00	29	48	15 100,00 \$	724 800,00 \$	681 200,00 \$
CHUQ	5	2 180,00 \$	10 900,00 \$	0,80	4,00	11	15	15 100,00 \$	226 500,00 \$	215 600,00 \$
CHUS	0	2 180,00 \$	0,00 \$	0,00	0,00	12	12	15 100,00 \$	181 200,00 \$	181 200,00 \$
CUSM	30	2 180,00 \$	65 400,00 \$	0,80	24,00	34	58	15 100,00 \$	875 800,00 \$	810 400,00 \$
Total			119 900,00 \$						2 008 300,00 \$	1 888 400,00 \$

N.B. L'évaluation du nombre de patients est basée sur l'opinion des cliniciens des CHUs qui traitent ces patients. Ces estimés sont sujet à changement en fonction de l'évolution des pratiques.

7.2 Données pharmacoéconomiques

Aucune étude pharmacoéconomique portant sur le traitement du cancer de la prostate hormonorésistant n'a été identifiée.

Variables	docétaxel	mitoxantrone	Différence
Survie globale	18,9 mois	16,5 mois	2,4 mois
Coût / patient	15100\$	2180\$	12920\$

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Aucune thérapie n'avait, à ce jour, démontré un avantage sur la survie dans le cancer de la prostate avancé réfractaire à l'hormonothérapie. L'objectif poursuivi avec le traitement conventionnel était d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant la douleur.

La venue du docétaxel semble vouloir changer les pratiques et devient une alternative intéressante pour les patients. L'étude de Tannock³ a comparé le traitement standard utilisé couramment dans les CHUs pour le comparer à la nouvelle association docétaxel et prédnisone. Une amélioration de la survie, du taux de réponse de l'antigène spécifique de la prostate, de la diminution de la douleur et une amélioration de la qualité de vie ont été significatifs entre 2 des 3 bras à l'étude. L'étude de Petrylak¹² quant à elle, a amené une faible amélioration de la survie, une diminution intéressante de la l'APS mais pas d'avantage sur la douleur et une augmentation des effets indésirables sérieux.

Le docétaxel en association avec la prédnisone semble être une alternative intéressante à la thérapie standard chez des patients ayant un cancer avancé ou métastatique hormonoréfractaire en améliorant modestement la survie malgré une augmentation notable de coûts et d'effets indésirables et devrait être considéré comme une thérapie de choix chez des patients ayant un bon statut de performance (capables de tolérer les effets indésirables).

La thérapie pourrait donc être amorcée chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique réfractaire à l'hormonothérapie, donc avec un dosage de l'antigène spécifique à la prostate en progression, qui ont un statut de performance selon l'échelle Karnofsky supérieur à 60%.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Nathalie Letarte, département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs principaux :

Dr Raghu Rajan, hématologue-oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Ghislain Bérard, département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Docétaxel dans le cancer métastatique ou avancé de la prostate résistant à l'hormonothérapie

Approbation par le comité scientifique :

Le 7 avril 2005

Le document est disponible sur le site WEB du PGTM à : www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86755361/27/54/195991114CCS_stats2004_fr.pdf (site visité 20 janvier 2005)
2. Tannock IF, Osaba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with Mitoxantrone plus Prédnisone of Prédnisone alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer : a Canadian Randomized Trial with Palliative End-Points. *J Clin Oncol* 1996;14 :1756-64.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docétaxel plus Prédnisone or Mitoxantrone plus Prédnisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351 :1502-12.
4. McEvoy GK, editor. Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda,MD:2004.
5. Santé Canada. www.hc-sc.gc.ca/BDPP (site visité le 18 février 2005)
6. www.fda.gov/cder/foi/label/2004/020449s029lbl.pdf (site visité le 18 février 2005)
7. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Taxotere/Taxotere.htm
8. www.cdm.gouv.qc.ca (site visité 16 février 2005)
9. BC Cancer Agency, docétaxel; site web: www.bccancer.bc.ca (site visité le 18 février 2005)
10. Cancer Care Ontario:monographie du docétaxel : www.cancercare.on (site visité le 18 février 2005)
11. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques; 2004.
12. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docétaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prédnisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351 :1513-20.
13. Monographie officielle du Docétaxel. Avantis Pharma. 2004.
14. Hutchison TA et Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [12/2004]).
15. Khan MA, Carducci MA, Partin AW. The Evolving Role of Docétaxel in the Managment of Androgen Independant Prostate Cancer. *J Urol* 2003;170 :1709-16.
16. Koletsky AJ, Guerra ML, Kronish L. Phase II study of vinorelbine and low-dose docétaxel in chemotherapy-naïve patients with hormone refractory prostate cancer. *Cancer J* 2003;9(4):286-292.
17. Picus J, Shulzt M. Docétaxel as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer : preliminary results. *Semin Oncol* 1999;supp26 :14.
18. Friedland D,Cohen J, Miller R et al. A phase II trial of docétaxel in hormone-refractory prostate cancer : correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Semin Oncol* 1999(suppl 26) :19.
19. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docétaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001;28(suppl15):8-15.
20. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docétaxel in sytomatic androgen-independant prostate cancer. *Ann Oncol* 2001;12 :1273.
21. Savarese DM, Halabi S, Hars V et al. Phase II study of docétaxel, estramustine and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer : a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001;19(9) :2509-16.
22. Copur MS, Ledakis P, Lynch J et al. Weekly docétaxel and estramustine in patients with hormone refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 4(suppl 15) :16-21.
23. www.clinicaltrials.com (site visité le 17 février 2005).
24. www.sante.gouv.fr/hm/actu/soins_pall/00_295ta2.pdf (site visité le 12 avril 2005)

ANNEXE 1

QUESTION D'INTÉRÊT ET CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Question d'intérêt

Évaluer les données probantes (efficacité, innocuité, coûts) de l'utilisation du docétaxel dans le cancer de la prostate avancé ou métastatique.

Il n'existe qu'une thérapie habituellement utilisée dans cette indication : mitoxantrone en association avec la prédnisone chez les patients qui ont de la douleur et où l'on espère améliorer leur qualité de vie. Cette thérapie demeure le comparateur idéal.

Les résultats d'intérêt sont :

- ◆ la survie globale
- ◆ l'amélioration de la qualité de vie
- ◆ le taux de réponse de l'antigène spécifique de la prostate
- ◆ la réponse tumorale
- ◆ la diminution de la douleur
- ◆ l'innocuité des traitements
- ◆ les coûts associés

Critères d'inclusion et d'exclusion

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude prospective, randomisée, comparative de phase III (n=2)	Étude de phase I et II (n= 7)
Patients	Patients avec cancer de la prostate avancé ou métastatique devenus résistants à l'hormonothérapie	Patients avec cancer de la prostate pour thérapie adjuvante ou néo-adjuvante
Type d'intervention	Traitement avec docétaxel seul ou en combinaison	
Langue	Articles rédigés en anglais ou en français	

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE

Des articles de révision de la pharmacologie du docétaxel, la monographie, le Micromedex, le AHFS et le CPS ont été consultés pour compléter ce travail.

Deux études ont été publiées dans un numéro récent du NEJM et ont été sélectionnées pour évaluation. Pour d'autres données pertinentes, une recherche a été effectuée à l'aide d'OVID dans les bases de données suivantes :

Medline 1966 to november Week 3 2004

Current Contents/all editions 1993 Week 27 to 2004 Week 50-

Cochrane Center Register of Controlled Trials 4th Quarter

Cochrane Databases of Systematic Reviews 4th Quarter

Databases of Abstracts of reviews of Effects (DARE) 4th Quarter

1. docétaxel.mp
2. taxotere.mp
3. prostate cancer.mp
4. 1 or 2
5. 3 and 4

ANNEXE 3

ÉTUDES DE PHASE II

Auteurs, année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Commentaires
Koletsy AJ, 2003 ¹⁶	21	Étude ouverte non comparative de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire avec statut de performance > 70.	Vinorelbine 20 mg/m ² + docétaxel 25 mg/m ² jour 1 et 8 aux 3 semaines	Réponse : ↓ APS 75% :42% ↓ APS 50-75% :16% ↓ APS < 50% :37%	Étude de phase III en cours
Picus J, 1999 ¹⁷	35	Étude ouverte phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Docétaxel 75 mg/m ² iv q 3 semaines	Réponse : ↓ APS : 46%	
Friedland D, 1999 ¹⁸	21	Étude ouverte de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Docétaxel 75 mg/m ² iv q 3 semaines	Réponse : ↓ APS : 38%	
Berry W, 2001 ¹⁹	60	Étude ouverte de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Docétaxel 36 mg/m ² iv aux semaines 6 semaines sur 8 x 3	Réponse : ↓ APS :41% Temps médian à la progression :5.1 mois Survie médiane : 9.4 mois	Survie médiane et temps à la progression augmentés chez patients avec réponse de l'APS
Beer TM, 2001 ²⁰	25	Étude ouverte de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Docétaxel 36 mg/m ² iv aux semaines 6 semaines sur 8 ad progression ou toxicité	Réponse : ↓ APS : 46% Réponse palliative (↓douleur sans augmentation d'usage de rx) : 48%	25% patients ont souffert d'une toxicité hématologique de grade 3 ou 4 et 36% des patients ont eu toxicité non-hématologique de grade 3
Savarese DM, 2001 ²¹	46	Étude ouverte multicentrique de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Estramustine 10 mg/kg/j divisée en 3 doses jour 1 à 5 + docétaxel 70 mg/m ² iv jour 2 q 3 semaines + hydrocortisone 30 mg po am et 10 mg po pm	Réponse : RC : 13% RP : 38% Survie médiane : 20 mois Temps à la progression : 8 mois	
Copur MS, 2001 ²²	30	Étude ouverte de phase II	Cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire	Estramustine 420 mg tid x 4 doses puis 280 mg tid x 5 doses + decadron 4 mg po bid x 3 + docétaxel 35 mg/m ² jour 2 q 21journs	Réponse : ↓ APS > 50% : 76% ↓ APS > 75% : 56% ↓ douleur : 70% des patients PFS 1 an :33%	

ANNEXE 4 GRILLE RÉSUMÉE DES ÉTUDES

Étude	Type	Comparateurs	N	Résultats								DC	Commentaires (décision clinique vs. biais, constance des résultats...)	
				Var 1°	x	IC	ρ	stat	clin	α	1- β			
Tannock, 2004 ³	1	Docétaxel + prédnisone vs mitoxantrone + prédnisone	1006	Survie globale	0.76	0.62- 0.94	0.009	S	S	0.05	10	◆◆◆	Survie médiane : 18.9 mois vs 16.5 mois	
														Sélection
														Confusion
														X Performance
														Détection
														Abandon
	Réponse tumorale											Durée de réponse : 7.7 mois vs 7.8 mois		
	QOL											Amélioration sur les 18.9 mois		
Petrylack, 2004 ¹²	1	Docétaxel + estramustine vs mitoxantrone + prédnisone	674	Survie globale	0.80	0.67- 0.97	0.02	S	S	0.025 (one- sided)	20	◆◆	Survie médiane : 17.5 mois vs 15.6 mois Amendement en cours d'étude : Ajout de warfarine et aspirine pour diminuer risque d'effet vasculaire	
														Sélection
														Confusion
														X Performance
														Détection
														Abandon

Études :

Identification de l'étude (premier auteur, année) avec référence. Les biais cochés sont possiblement présents.

Type de publication:

Selon la hiérarchie des études : études randomisées 1 ; études observationnelles : 2;

Comparateurs : Brève description des groupes à l'étude (traitements comparés, doses)

N : Nombre total de patients analysés/nombre total de patients randomisés ou inclus au départ

Résultats :

Var 1° : variable primaire; x : résultat variable primaire en termes de risque relatif (RR); IC : intervalle de confiance; ρ : à titre indicatif; stat : statistiquement significatif; clin : cliniquement significatif (S : significatif; NS : non-significatif); α : probabilité d'erreur de type I; 1- β : puissance statistique

DC (décision clinique) :

- ◆◆◆ étude définitive démontrant un avantage thérapeutique certain par rapport aux comparateurs (IC complètement au-delà de la limite de signification clinique)
- ◆◆ étude démontrant un avantage thérapeutique possible par rapport aux comparateurs (IC non complètement au-delà de la limite de signification clinique mais complètement au-delà du seuil de signification statistique i.e. statistiquement significatif sans être absolument cliniquement significatif)
- ◆ étude ne démontrant pas d'avantage thérapeutique par rapport aux comparateurs mais ne démontrant pas de désavantage possible
- ◇ étude démontrant un désavantage possible, et ce même si un avantage thérapeutique est possible selon l'intervalle de confiance (ou si information insuffisante pour conclure)
- ◇◇ étude démontrant un désavantage thérapeutique possible mais non certain par rapport aux comparateurs, sans démontrer d'avantage possible
- ◇◇◇ étude démontrant un désavantage thérapeutique certain par rapport aux comparateurs

ANNEXE 5

TRADUCTION DES TERMES COURAMMENT EMPLOYÉS EN ONCOLOGIE

Anglais	Français
Complete response	Réponse complète
Disease-free survival	Survie sans récurrence
Event-free survival	Survie sans événements
Overall response rate	Taux global de réponse
Overall survival	Survie globale
Partial response	Réponse partielle
Progression-free survival	Survie sans évolution de la maladie
Remission duration	Durée de rémission
Response rate	Taux de réponse
Time to progression	Temps écoulé jusqu'à l'évolution de la maladie
Time to treatment failure	Temps écoulé jusqu'à l'échec du traitement

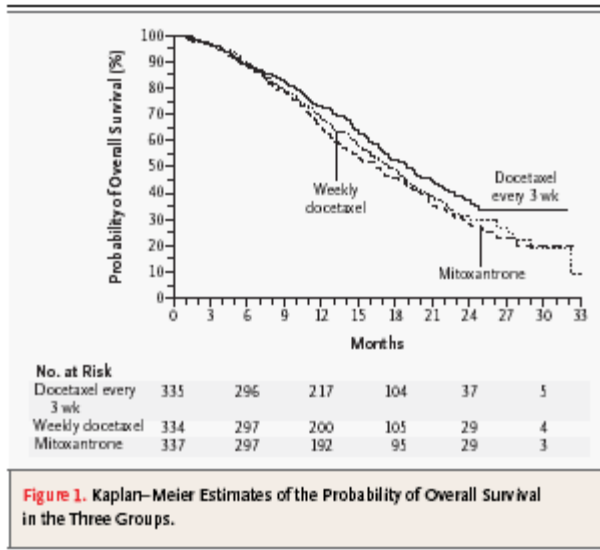
ANNEXE 6

AUTRES INDICATIONS DU DOCÉTAXEL

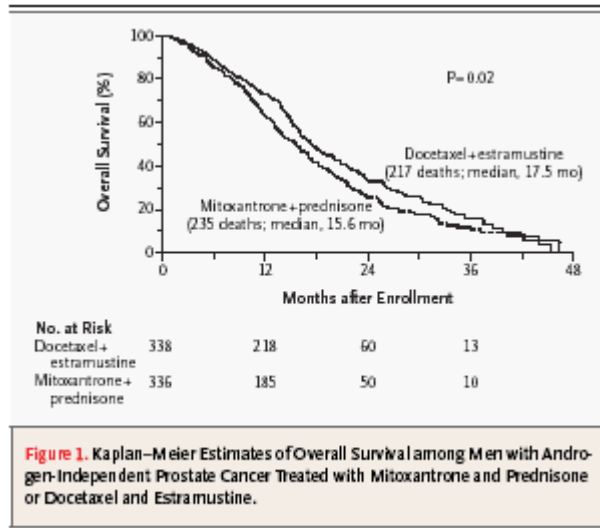
Statut et indication selon les agences gouvernementales	Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada ⁵ : www.hc-sc.gc.ca/BDPP	Information médicale du manufacturier indication(s) officielle(s) au Canada	Food and Drug Administration (FDA ⁶ , États-unis) www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Communauté Européenne ⁷ (CE) : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	RAMQ ⁸	BC Cancer Agency ⁹	Cancer Care Ontario ¹⁰
Autres indications							
Cancer du sein avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne	X	X	X	X	X		X
Cancer du sein adjuvant avec doxorubicine et cyclophosphamide	X	X	X	X			X
Cancer du poumon avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne après un platine	X	X	X	X	X		X
Cancer du poumon avancé ou métastatique en première ligne avec platine	X	X	X	X			X
Cancer de l'ovaire avancé ou métastatique en 2 ^{ème} ligne	X	X					X
Cancer ORL en 2 ^{ème} ligne	X						X

ANNEXE 7

COURBES KAPLAN-MEIER POUR LES 2 ÉTUDES RETENUES



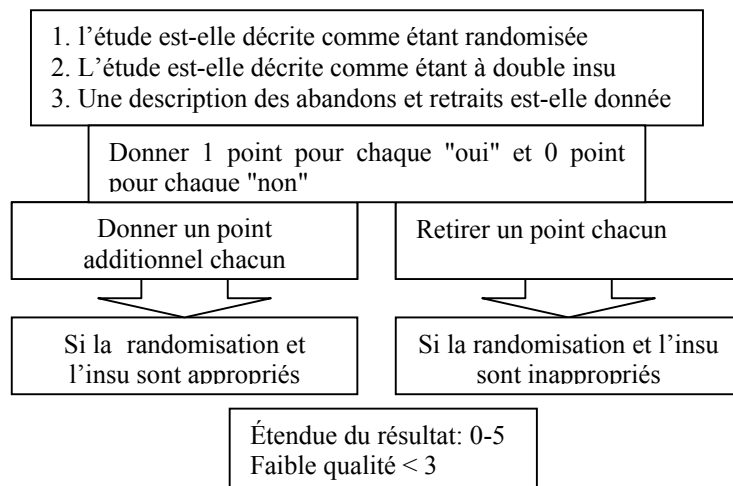
Tiré de : Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docétaxel plus Prédnisone or Mitoxantrone plus Prédnisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351 :1502-12. Copyright © 2004, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.



Tiré de : Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docétaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prédnisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351 :1513-20. Copyright © 2004, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

ANNEXE 8

ALGORITHME POUR LE CALCUL DU SCORE DE JADAD



ANNEXE 9

CRITÈRES D'UTILISATION DU DOCÉTAXEL ET DE LA PRÉDNISONE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

Adénocarcinome de la prostate métastatique

- ◆ Ayant reçu une première ligne de traitement avec de l'hormonothérapie (analogue de la LHRH ET un antiandrogène)
- ◆ Progression (augmentation de l'APS) malgré un traitement adéquat à l'hormonothérapie
- ◆ Statut de performance > 60% selon score de Karnofsky
- ◆ Fonction hépatique adéquate : bilirubine < LSN, AST/ALT < 5 fois LSN, PA < 5 x LSN (BCCA) (dans étude < 1.5 x LSN)
- ◆ bilan hématologique : Hb >100, N > 1500, Plt > 100
- ◆ espérance de vie > 3 mois (BCCA)

Cesser si pas de réponse après 2 cycles⁹

ANNEXE 10

ÉCHELLE DE PERFORMANCE DE KARNOFSKY²⁴

Score	Karnofsky performance status
100	Normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie
90	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
80	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
70	Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
60	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels
50	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
40	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
30	Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
20	Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
10	Moribond, processus fatal progressant rapidement