

Enquête de pharmacovigilance
Profil de tolérance du docétaxel : analyse des données de la base nationale de pharmacovigilance

Docétaxel
TAXOTERE®, Laboratoires Sanofi
DOCETAXEL ACCORD®, Laboratoire Accord Healthcare Limited
DOCETAXEL ARROW®, Laboratoire Arrow Génériques
DOCETAXEL EBEWE®, Laboratoire Sandoz
DOCETAXEL EG®, Laboratoire EG Labo
DOCETAXEL HOSPIRA®, Laboratoire Hospira France (Pfizer)
DOCETAXEL KABI®, Laboratoire Fresenius Kabi Oncology Plc
DOCETAXEL PFIZER®, Laboratoire Pfizer Holding France

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 04/07/2017

Date d'ouverture de l'enquête	03/04/2017
CRPV rapporteur	Toulouse Lille
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	Dijon Angers
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires Date d'envoi au(x) laboratoire(s) Dans les cas où plusieurs titulaires/exploitants sont concernés par l'enquête, le rapporteur s'engage à occulter les données relevant du secret industriel et commercial lors de la transmission du rapport aux titulaires/exploitants	Anonymisation effectuée <input type="checkbox"/>
Date(s) de la ou des présentations précédente(s) en CTPV	28/03/2017
Période couverte par le rapport	1996-03/04/2017

TABLE DES MATIERES

I/ INTRODUCTION	8
A. Généralités sur le docétaxel	16
1. Données de pharmacodynamie	16
2. Données de pharmacocinétique.....	16
3. Population cible, Indication(s) et posologie	17
4. Avis de la HAS SMR, ASMR	24
B. Historique/Contexte/Objectifs	28
II/ METHODES.....	29
A. Méthodologie de recherche dans la BNPV :	29
B. Données analysées:	31
C. Données de vente et d'exposition:	31
III/ RESULTATS	32
A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France)	32
B. Données en France.....	33
1. Cas notifiés aux CRPV période de 1995 (date de 1 ^{ère} AMM) au 03/04/2017	33
2. Analyse détaillée	39
3. Analyse comparative avec le paclitaxel sur les cas graves « décès » :.....	72
IV/ DISCUSSION DES RESULTATS	73
VI/ CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS DU CRPV	79

ABREVIATIONS

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance

DDD : Defined Daily Dose

EI : Effets indésirables

EIG : Effets indésirables Graves

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBRER : Periodic Benefit Risk Evaluation Report

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Safety Update Report

PT : Preferred Terms

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SOC : System Organ Classification

RESUME

1- Introduction

A l'issue du CTPV du 28 mars 2017, l'existence d'un signal autour des cas de colites et de chocs septiques avec le docétaxel (princeps et génériques) a été relevée. Afin de mieux connaître le profil de risque du docétaxel, l'enquête de pharmacovigilance a été élargie à tous les effets indésirables. Par ailleurs, une enquête de pharmacovigilance a été décidée pour les spécialités à base de paclitaxel, alternative au docétaxel dans le traitement du cancer du sein précoce.

L'objectif principal de cette enquête était de décrire le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel (courrier d'ouverture d'enquête de l'ANSM du 03/04/2017).

L'objectif secondaire était de comparer les données pour le docétaxel et le paclitaxel, en termes de fréquences des cas « graves ».

2- Méthodes

Ont été analysées les données issues du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) extraites de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Trois périodes ont été déterminées : une 1ère période du 01/01/1995 (début au 31/08/2016 (période avant la présentation du cluster de cas de colites et de chocs septiques au Comité Technique de septembre 2016), une 2ème période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (date de fin de la période d'étude pour la 1ère enquête présentée au Comité Technique du 28/03/2017) et une 3ème période du 08/02/2017 au 03/04/2017.

Ont été extraits les cas graves, les cas décès, les cas mise en jeu du pronostic vital, les cas incapacité transitoire et les cas évolution avec séquelles.

3- Principaux résultats et discussion

Le nombre de patients exposés au docétaxel diminue depuis 2010, de manière concomitante à l'arrivée des génériques sur le marché, à la formulation à 1 flacon et à l'obtention de la dernière AMM (association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, SMR insuffisant, avis de la HAS du 18/02/2015).

L'analyse des effets indésirables déclarés avec docétaxel dans la BNPV depuis sa commercialisation montre bien une évolution du taux de déclarations au cours du temps qui correspond dans un premier temps à la montée en charge de l'utilisation jusqu'en 2009 (178 cas) puis une augmentation nette est observée en 2010 (307 cas) avec un pic en 2011 (395 cas). Ce pic avait amené à des investigations complémentaires en France et en Europe. Ensuite, on observe une décroissance du nombre de déclarations jusqu'en 2015 puis à nouveau une augmentation.

La plupart des cas concernaient des femmes (75%). L'âge moyen était de $56,7 \pm 11,9$ ans [min 9 ans – max 99 ans]. L'IMC moyen était à 29, médian à 26 suggérant un léger surpoids des patients.

En termes de clinique, les effets indésirables étaient distribués sur la période 1995-03/04/2017 comme suit :

- affections de la peau (26%)
- troubles généraux : malaises, asthénie, fièvre, douleur, œdème, inflammation des muqueuses buccales... (12%)
- affections gastro-intestinales (11%)
- affections hématologiques (10%)
- affections respiratoires (7%)
- affections musculo-squelettiques (6%)
- affections du système nerveux (5%)
- infections (4%)
- affections vasculaires (3%)
- affections du système immunitaire (3%)
- affections cardiaques (2%)

Si on regarde plus précisément, nous observons pour toutes les toxicités dose/dépendantes, c'est à dire la toxicité gastro-intestinale (qui a fait l'objet de l'ouverture d'enquête du 24/10/2016) mais également la toxicité cutanée, neurologique et hématologique, un pic de déclarations en 2011-2012 avec une décroissance ensuite et un nouveau pic à partir de 2015. Les cas restent peu fréquents (moins de 1 cas d'affection gastro-intestinale par an pour 179 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'affection hématologique par an pour 296 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'infection par an pour 476 patients exposés au docétaxel). Le même constat est fait pour les toxicités indirectement dose/dépendantes (troubles généraux, infections, atteintes musculo-squelettiques) avec un pic de déclarations en 2011-2012 puis en 2015, parallèlement aux pics observés sur les effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques.

L'évolution des déclarations des effets non dose-dépendants est différente, avec des pics à différents moments de la commercialisation (en 1998, en 2002/2004, en 2006, en 2011). On observe néanmoins, pour la toxicité cardiaque et rénale (sur des faibles effectifs), une augmentation des déclarations depuis 2015 qu'il nous semble important de relever, puisque ces deux toxicités ne sont pas ou peu décrites avec le docétaxel, suggérant plutôt une toxicité potentialisée ou induite par un médicament concomitant.

Par ailleurs, l'analyse comparée du nombre de déclarations d'effets indésirables « graves » dans la BNPV entre docétaxel et paclitaxel montre une évolution relativement parallèle à partir de 2010 avec un pic en 2011-2012 et une augmentation à partir de 2015, supposant donc un problème non pas du docétaxel seul, mais des taxanes en général. De même, lorsqu'on compare l'évolution des décès au fil du temps, les courbes sont strictement parallèles depuis 2006 avec par contre un pic en 2015 pour le paclitaxel qu'on n'observe pas pour le docétaxel.

Ces résultats nous amènent à penser que l'augmentation des déclarations d'effets indésirables « graves » ou de décès depuis 2010 :

- **ne concerne pas seulement le docétaxel mais les taxanes en général**
- **concerne plutôt les toxicités dose-dépendantes, suggérant un problème d'intensité d'exposition. Le changement de formulation en 2010 avait été évoqué pour expliquer le pic de 2011-2012 mais il y a, en 2015, un évènement (à déterminer) qui conduit à observer une potentialisation des toxicités dose-dépendantes directes ou indirectes.**

4- Conclusion et propositions

La survenue ou la complication de certains effets indésirables peuvent tout à fait être limitée par une surveillance simple (numération formule sanguine, symptômes digestifs, bilan hépatique), une adaptation des posologies à la cure suivante et l'utilisation systématique du GCSF qui actuellement est recommandée seulement en cas de facteurs de risque.

On peut se poser la question de la pertinence du traitement des femmes avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, dont le bénéfice avait été évalué insuffisant en 2015 par l'HAS.

Propositions :

1. Le CTPV est-il d'accord avec l'analyse des experts sur le fait qu'il ne s'agit pas d'un signal concernant le docétaxel mais les taxanes en général ?
2. Faut-il rechercher des facteurs favorisants (concentration plasmatique du produit, associations médicamenteuses) en lien avec l'augmentation des déclarations de toxicités dose-dépendantes ?
3. La surveillance des effets hématologiques et gastro-intestinaux doit-elle être renforcée et systématisée ?
4. La question de l'administration du G-CSF pour limiter la toxicité hématologique se pose.
5. La surveillance du bilan hépatique, facteur de risque d'une toxicité renforcée du docétaxel doit être étudiée.
6. La place dans la stratégie thérapeutique du docétaxel dans le traitement du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire doit être discutée.

ABSTRACT

1- Introduction

After the CTPV of 28 march 2017, a signal of colitis and septic shocks has been confirmed with docetaxel (originator and generics). To improve knowledge of the safety profile of docetaxel, another study has been performed on all the adverse drug reactions. Moreover, a same study has been performed for paclitaxel, alternative to docetaxel in the treatment of breast cancer.

The main aim was to describe the safety profile of docetaxel (Letter from ANSM on 03/04/2017).

The second aim was to compare frequencies of “serious” cases reported with docetaxel and paclitaxel.

2- Methods

This report is based on data from French pharmacovigilance database since commercialization. We focused on most severe adverse effect, i.e. those that resulted in death, life threatening and sequelae or disability. The period studied runs from 01/01/1995 to 04/03/2017.

3- Main results and discussion

Number of patients exposed to docetaxel decreased since 2010, concomitantly with marketing of generics, new formula one-vial and the last authorization (operable node-negative breast cancer, insufficient SMR, HAS 18/02/2015).

Number of cases of adverse drug reactions slightly increased until 2009 (178 cases) and then, strongly increased in 2010 (307 cases) with a maximum in 2011 (395 cases). This pick had been investigated in France and in Europe. After 2011, this number decreased until 2015 to increase again.

Most of cases concerned women (75%). Mean age was 56.7 ± 11.9 years old [min 9– max 99]. Mean BMI was 29, median 26, showing a slight overweight of patients.

Adverse drug reactions reported between 1995 and 03/04/2017 were:

- Skin disorders (26%)
- General disorders: malaises, asthenia, fever, pain, oedema, mucositis... (12%)
- Gastro-intestinal disorders (11%)
- Blood disorders (10%)
- Respiratory disorders (7%)
- Musculoskeletal disorders (6%)
- Nervous system disorders (5%)
- Infections (4%)
- Vascular disorders (3%)
- Immune system disorders (3%)
- Cardiac disorders (2%)

For all dose dependant toxicities such as gastro-intestinal disorders (first study initiated on the 24/10/2016), skin, nervous system and blood disorders, the rate of adverse drug reactions was maximal in 2011-2012 then decreased to increase again after 2015. Cases were uncommon (less than 1 case of gastrointestinal disorders for 179 patients exposed to docetaxel, less than 1 case of blood disorders for 296 patients exposed to docetaxel, less than 1 case of infections for 476 patients exposed to docetaxel). We did the same observation for indirectly dose dependant toxicities such as general disorders, infections, and musculoskeletal disorders. It was different for non dose dependant toxicities with maxima observed at several moments (1998, 2002/2004, 2006, 2011). However, for cardiac and renal toxicity (low number of patients concerned), we observed an increase of the rate of adverse drug reactions after 2015. Both toxicities are not commonly reported for docetaxel and may be due to a concomitant drug.

The curves of rates of “serious” adverse drug reactions for docetaxel and paclitaxel were parallel since 2010 with a maximum in 2011-2012 and then, an increase after 2015 suggesting a signal for taxanes

in general and not only of docetaxel. For “fatal” adverse drug reactions, the curves of rates were parallel since 2006 with a maximum in 2015 for paclitaxel only.

These results show that increase of “serious” or “fatal” adverse drug reactions since 2010:

- **concerns all taxanes and not only docetaxel**
- **mainly concerns dose dependant toxicities, suggesting a problem of concentration. The new formula with 1 vial in 2010 has been proposed to explain the maxima in 2011-2012 but another factor has played a role in the increase after 2015 for direct and indirect dose dependant toxicities.**

4- Conclusion and propositions

Occurrence or complications for some adverse drug reactions could be limited by a simple surveillance (blood numeration, gastrointestinal symptoms, and hepatic surveillance), dose adaptation for the next treatment and a systematic use of G-CSF that is currently recommended only if there are risk factors.

The clinical relevance of the use of docetaxel in women with operable node-negative breast cancer is questionable since benefit was assessed as insufficient by HAS in 2015.

Propositions :

1. Does CTPV agree that signal concern all the taxanes and not only docetaxel?
2. Do we look for factors that could be linked with the increase of dose dependant toxicities (plasmatic concentration, drugs associations)?
3. Blood and gastrointestinal disorders surveillance should be stronger and systematic?
4. Should we use systematically G-CSF to prevent blood disorders?
5. Do we have to discuss the hepatic surveillance since it is a risk factor of toxicities of docetaxel?
6. Treatment with docetaxel of women with operable node-negative breast cancer has to be discussed.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	TAXOTERE®
DCI	Docétaxel trihydraté
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, 20 mg/mL 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 160 mg/8 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein : TAXOTERE® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ; • cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (cf Pharmacodynamie). <p>TAXOTERE® en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. TAXOTERE® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant. TAXOTERE® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. TAXOTERE® en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p>Cancer du poumon non à petites cellules : TAXOTERE® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. TAXOTERE® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</p> <p>Cancer de la prostate : TAXOTERE® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant.</p> <p>Cancer gastrique : TAXOTERE® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aérodigestives supérieures : TAXOTERE® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aérodigestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Sanofi
Date d'obtention de l'AMM	27/11/1995 (80 mg/2 ml ou 20 mg/0,5 ml), 30/11/2009 (20 mg/1 mL), 30/11/2009 (80 mg/4 mL), 27/04/2010 (160 mg/8 mL)
Date de commercialisation en France	03/05/2010 (20 mg/1 mL), 03/05/2010 (80 mg/4 mL), 17/11/2010 (160 mg/8 mL) Arrêt de commercialisation le 05/05/2010 (80 mg/2 ml ou 20 mg/0,5 ml)
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Portugal, Slovaquie

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL ACCORD®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, 20 mg/mL 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 160 mg/8 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein : DOCETAXEL ACCORD® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire, • cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. <p>Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (cf "Pharmacodynamie").</p> <p>DOCETAXEL ACCORD® 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.</p> <p>DOCETAXEL ACCORD® 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.</p> <p>DOCETAXEL ACCORD® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>DOCETAXEL ACCORD® en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p>Cancer du poumon non à petites cellules : DOCETAXEL ACCORD® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.</p> <p>DOCETAXEL ACCORD® 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.</p> <p>Cancer de la prostate : DOCETAXEL ACCORD® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p>Cancer gastrique : DOCETAXEL ACCORD® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aérodigestives supérieures : DOCETAXEL ACCORD® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aérodigestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Accord Healthcare Limited
Date d'obtention de l'AMM	22/05/2012 (20 mg/1 mL), 22/05/2012 (80 mg/4 mL), 22/05/2012 (160 mg/8 mL)
Date de commercialisation en France	13/08/2012 (20 mg/1 mL), 13/08/2012 (80 mg/4 mL), 13/08/2012 (160 mg/8 mL)
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Angleterre, Autriche, Belgique, Bulgarie, Allemagne, Espagne, Estonie, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL ARROW®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, 20 mg/1 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein DOCETAXEL ARROW® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire. DOCETAXEL ARROW® 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. DOCETAXEL ARROW® 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. DOCETAXEL ARROW® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. DOCETAXEL ARROW® 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.</p> <p>Cancer du poumon non à petites cellules DOCETAXEL ARROW® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. DOCETAXEL ARROW® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</p> <p>Cancer de la prostate DOCETAXEL ARROW® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p>Cancer gastrique DOCETAXEL ARROW®, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aéro-digestives supérieures DOCETAXEL ARROW® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Arrow Génériques
Date d'obtention de l'AMM	31/01/2011
Date de commercialisation en France	04/04/2011
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Albanie, Allemagne, Angleterre, Australie, Autriche, Belgique, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hong-Kong, Islande, Indonésie, Iran, Irlande, Italie, Jordanie, Koweït, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Moldavie, Norvège, Nouvelle Zélande, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovénie, Suède, Suisse, Syrie, Ukraine

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL EBEWE®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion 10 mg/mL 20 mg/2 mL, 80 mg/8 mL, 160 mg/16 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p><u>Cancer du sein</u> DOCETAXEL EBEWE® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.</p> <p><u>Cancer du poumon non à petites cellules</u> DOCETAXEL EBEWE® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.</p> <p><u>Cancer de la prostate</u> DOCETAXEL EBEWE® en association à la prednisonne ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure décentralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Sandoz
Date d'obtention de l'AMM	27/05/2010
Date de commercialisation en France	29/11/2010 (20 mg/2 mL), 29/11/2010 (80 mg/8 mL), 19/09/2011 (160 mg/16 mL)
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Arménie, Autriche, Azerbaïdjan, Bosnie Herzégovine, Emirats arabes unis, Estonie, France, Géorgie, Hong-Kong, Irak, Israël, Jordanie, Liban, Lituanie, Macédoine, Oman, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Slovénie, Syrie, Ukraine, Slovaquie, Vietnam

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL EG®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion 20 mg/mL 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 140 mg/7 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein DOCETAXEL EG® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire. DOCETAXEL EG® 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. DOCETAXEL EG® 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. DOCETAXEL EG® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. DOCETAXEL EG® 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.</p> <p>Cancer du poumon non à petites cellules DOCETAXEL EG® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. DOCETAXEL EG® 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.</p> <p>Cancer de la prostate DOCETAXEL EG® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p>Cancer gastrique DOCETAXEL EG®, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aéro-digestives supérieures DOCETAXEL EG® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	EG Labo
Date d'obtention de l'AMM	31/01/2011
Date de commercialisation en France	05/11/2012 (20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL)
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	France et Belgique (Aucune unité vendue)

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL HOSPIRA®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion 10 mg/mL 20 mg/2 mL, 80 mg/8 mL, 160 mg/16 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein</p> <ul style="list-style-type: none"> · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du <ul style="list-style-type: none"> o cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire. o cancer du sein opérable, chez des patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. · Pour des patientes avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patientes éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (voir rubrique Pharmacodynamie). · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 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. · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en monothérapie est indiqué 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. · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 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. · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement des patientes atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline. <p>Cancer du poumon non à petites cellules</p> <ul style="list-style-type: none"> · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure. · DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication. <p>Cancer de la prostate</p> <p>DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p>Cancer gastrique</p> <p>DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 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 œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aéro-digestives supérieures</p> <p>DOCETAXEL HOSPIRA® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement du carcinome épidermoïde, localement avancé, des voies aéro-digestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure décentralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Hospira France
Date d'obtention de l'AMM	19/05/2010
Date de commercialisation en France	29/11/2010
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Albanie, Angleterre, Australie, Autriche, Belgique, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Croatie, Chypre, Espagne, Danemark, Estonie, Etats-Unis, Finlande, France, Germany, Grèce, Hong Kong, Hongrie, Islande, Iran, Irlande, Israël, Italie, Japon, Jordanie, Kosovo, Kuwait, Lettonie, Liban, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malaisie, Malte, Monténégro, Maroc, Nouvelle Zélande, Norvège, Pays-Bas, Philippines, Pologne, Portugal, Puerto Rico, République Tchèque, Roumanie, Arabie Saoudite, Serbie, Singapour, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Syrie, Taiwan, Thaïlande, Tunisie, Emirats Arabes unis, Vietnam

	GENERIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL KABI®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol anhydre
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, 120 mg/6 mL, 160 mg/8 mL, 180 mg/9 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p>Cancer du sein : DOCETAXEL KABI® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire, • cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. <p>Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (cf "Pharmacodynamie").</p> <p>DOCETAXEL KABI® 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.</p> <p>DOCETAXEL KABI® 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.</p> <p>DOCETAXEL KABI® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>DOCETAXEL KABI® en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p>Cancer du poumon non à petites cellules : DOCETAXEL KABI® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.</p> <p>DOCETAXEL KABI® en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.</p> <p>Cancer de la prostate : DOCETAXEL KABI® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p>Cancer gastrique : DOCETAXEL KABI® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>Cancer des voies aérodigestives supérieures : DOCETAXEL KABI® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aérodigestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Fresenius Kabi Oncology PLC
Date d'obtention de l'AMM	29/10/2012 (20 mg/1 mL), 22/05/2012 (80 mg/4 mL), (22/05/2012) 120 mg/6 mL, 22/05/2012 (160 mg/8 mL), 22/05/2012 (180 mg/9 mL)
Date de commercialisation en France	11/02/2013 (20 mg/1 mL), 01/02/2013 (80 mg/4 mL), arrêt de commercialisation le 27/07/2016 (120 mg/6 mL), 01/02/2013 (160 mg/8 mL), 01/02/2013 (180 mg/9 mL)
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Afrique, Algérie, Allemagne, Andorre, Angleterre, Autriche, Chili, Croatie, Danemark, Estonie, Espagne, France, Guyane française, Hongrie, Indonésie, Irlande, Islande, Lituanie, Malaisie, Mayotte, Norvège, Nouvelle Calédonie, Oman, Pays-Bas, Polynésie française, Portugal, République Tchèque, Réunion, Roumanie, Suède, Slovaquie, Slovaquie, Suisse, Thaïlande, Vietnam

	GENÉRIQUE
Nom commercial	DOCETAXEL PFIZER®
DCI	Docétaxel
Excipient(s) à effet notoire	Ethanol, propylène glycol
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion, 10 mg/mL 20 mg/2 mL, 80 mg/8 mL, 130 mg/13 mL, 200 mg/20 mL
Classe pharmacologique	Taxanes (L01CD02)
Indication(s)	<p><u>Cancer du sein</u> DOCETAXEL PFIZER® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> · cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire · cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire <p>Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (voir rubrique Pharmacodynamie).</p> <p>DOCETAXEL PFIZER® 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.</p> <p>DOCETAXEL PFIZER® 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.</p> <p>DOCETAXEL PFIZER® en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p>DOCETAXEL PFIZER® en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.</p> <p><u>Cancer du poumon non à petites cellules</u> DOCETAXEL PFIZER® est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.</p> <p>DOCETAXEL PFIZER® 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.</p> <p><u>Cancer de la prostate</u> DOCETAXEL PFIZER® en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p> <p><u>Cancer gastrique</u> DOCETAXEL PFIZER® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p> <p><u>Cancer des voies aéro-digestives supérieures</u> DOCETAXEL PFIZER® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.</p>
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Liste I.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Procédure décentralisée (France)
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer Holding France
Date d'obtention de l'AMM	20/12/2012
Date de commercialisation en France	30/09/2015 (20 mg/2 mL) Arrêt de commercialisation le 30/09/2015, 01/09/2014 (80 mg/8 mL), 01/09/2014 (130 mg/13 mL), 01/09/2014 (200 mg/20 mL) Arrêt de commercialisation le 23/12/2016
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	France (Aucune unité vendue)

A. Généralités sur le docétaxel

1. Données de pharmacodynamie

Le docétaxel appartient à la classe pharmacologique des taxanes. C'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. 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 les 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.

2. Données de pharmacocinétique

Le docétaxel est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

Le docétaxel est éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P450 du groupement ester tert-butyle. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80% du docétaxel est éliminé dans les selles au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Selon le RCP de TAXOTERE®, une analyse pharmacocinétique réalisée sur une population de 577 patients n'a pas montré de variations des paramètres pharmacocinétiques du docétaxel en fonction de l'âge ni du sexe.

Patients avec insuffisance hépatique: D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m². Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué. Il n'y a pas de donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Sujets âgés : Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

3. Population cible, Indication(s) et posologie

Pour DOCETAXEL EBEWE[®], les indications sont plus limitées que pour les autres spécialités :

- **Cancer du sein** : DOCETAXEL EBEWE est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- **Cancer du poumon non à petites cellules** : DOCETAXEL EBEWE est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.
- **Cancer de la prostate** : DOCETAXEL EBEWE en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Pour TAXOTERE[®], DOCETAXEL ACCORD[®], DOCETAXEL ARROW[®], DOCETAXEL EG[®], DOCETAXEL HOSPIRA[®], DOCETAXEL KABI[®] et DOCETAXEL PFIZER[®], les indications sont les mêmes. Elles sont présentées ci-dessous et dans le tableau 1, par ordre chronologique, avec la population cible et la posologie.

Cancer du sein :

TAXOTERE[®] en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :

- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire ;
- cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (cf Pharmacodynamie).

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

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

TAXOTERE[®] en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

TAXOTERE[®] en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules :

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

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

Cancer de la prostate :

TAXOTERE[®] en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonorésistant.

Cancer gastrique :

TAXOTERE[®] en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aérodigestives supérieures :

TAXOTERE[®] en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aérodigestives supérieures.

Tableau 1 : Indications et dates d'AMM des spécialités à base de docétaxel

27/11/1995	
Indication	En monothérapie, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique a) résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique, b) en rechute en cours de traitement adjuvant, La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique , après échec d'une chimiothérapie antérieure.
Population cible	Avis de la transparence non retrouvé.
Posologie	Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m ² . Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m ² de docétaxel en monothérapie.
17/07/1998 (nouvelle rédaction de l'indication)	
Indication	En monothérapie, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique , ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
28/08/2000	
Indication	En association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.
Population cible	La population cible de TAXOTERE® peut être évaluée à partir des hypothèses suivantes : - une incidence du cancer du sein d'environ 35 000 cas par an - environ 10% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique - entre 40% à 50% des patientes initialement traitées pour un cancer du sein localisé vont rechuter localement ou à distance - parmi les patientes ayant un cancer localement avancé ou métastatique, 80% à 85% bénéficient d'une chimiothérapie - parmi elles, 30% à 45% sont susceptibles de recevoir en première ligne l'association TAXOTERE® – doxorubicine. Sur ces bases, la population cible de TAXOTERE®, dans cette nouvelle demande d'inscription, peut être estimée entre 3800 et 7200 patientes par an .
Posologie	En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m ² est associé à la doxorubicine (50 mg/m ²).
Indication	En association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline.
Population cible	En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42000 patientes (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003). Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline est estimé à partir des données et hypothèses suivantes : - L'incidence du cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé a été de 17800 parmi lesquels 70% ont reçu une chimiothérapie et 30% ont reçu une hormonothérapie. - On estime que près de la moitié des cas (avis d'expert) traités par hormonothérapie première recevront secondairement une chimiothérapie. Par conséquent, 15100 patientes avec un cancer du sein métastatique ou à un stade localement avancé recevront une chimiothérapie.

	<p>Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 1ère ligne :</p> <p>Il est approché par les résultats de l'étude Taxtrack fournie par la firme : 60% des patientes en 1ère ligne métastatique ne sont pas traitées par une anthracycline, et donc éligible en 1ère ligne, soit environ 9060 patientes.</p> <p>Environ 6000 patientes (15100 x 40%) recevront une chimiothérapie de 1ère ligne comportant une anthracycline.</p> <p>Nombre de patientes susceptibles de recevoir l'association Taxotère-capécitabine en 2ème ligne :</p> <p>Malgré un taux d'échec aux anthracyclines limité à 40% (avis d'expert), on estime que la grande majorité des patientes traitées par une chimiothérapie de première ligne à base d'anthracycline va rechuter un moment ou un autre de l'évolution de la maladie (échec propre au traitement ou dose cumulative limitant la réadministration d'anthracycline) et recevra une chimiothérapie de seconde ligne.</p> <p>La population cible de taxotère-capécitabine en traitement d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé serait de l'ordre de 15000 patientes.</p>
Posologie	<p>En association à la capécitabine, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, associé à 1250 mg/m² de capécitabine 2 fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 1 semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le Résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.</p> <p><i>En association avec la capécitabine :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir le Résumé des caractéristiques de ce produit. • Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de grade 2 qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel-capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au grade 0-1, puis continuer à 100 % des posologies initiales. • Chez les patients qui présentent une 2^e apparition de toxicité de grade 2 ou une 1^{re} apparition de toxicité de grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au grade 0-1, puis reprendre le traitement avec 55 mg/m² de docétaxel. • Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.
09/01/2003	
Indication	En association au cisplatine, 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
Population cible	<p>En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 27743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).</p> <p>Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 80% à 85% des cas soit 22194 à 23582 patients.</p> <p>Les stades avancés ou métastatiques correspondent aux stades IIIA, IIIB et IV. Les stades avancés IIIA (14,1% des cas incidents), sont à exclure car ils relèveraient d'un traitement chirurgical.</p> <p>Ainsi, parmi les CBNPC, les stades IIIB et IV représenteraient près de 63% (Etude KBP- 2000 Rev Mal Respir, 2002, 19, 727-734).</p> <p>En conséquence, la population cible de TAXOTERE® dans cette extension d'indication serait de 14000 à 15000 cas par an.</p>
Posologie	Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m ² de docétaxel, suivi immédiatement par 75 mg/m ² de cisplatine en 30 à 60 minutes.

20/10/2004	
Indication	En association à la prednisone ou à la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant .
Population cible	La population cible de TAXOTERE®, en association à la prednisone ou à la prednisolone, est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique hormono-résistant regroupant deux sous populations : - les stades métastatiques d'emblée et hormono-résistant - les stades localement avancés (T3 et T4) qui évolueront vers le stade métastatique et connaîtront un échec à l'hormonothérapie à un moment ou un autre de leur évolution. Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes : - en France, une projection estime l'incidence du cancer de la prostate à environ 55 000 cas en 20047. - le stade métastatique représente 20% des cas incidents de cancer de la prostate8. - selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18% présentaient un stade localement avancé (T3 à T4). - selon l'EPAR, l'hormonothérapie est efficace dans 90% des cas chez des patients présentant un stade localement avancé ou métastatique. Cependant une évolution vers une hormono-résistance est constatée habituellement dans un délai médian de 18 mois chez ces patients. Sur la base de ces données, le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée et hormono-résistant est estimé à 9900 patients. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé évoluant vers le stade métastatique et hormono-résistant est estimé à 8 900 patients. Au total, la population cible de TAXOTERE® en association à la prednisone ou à la prednisolone est estimée à environ 19000 patients par an .
Posologie	La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m ² . La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg 2 fois par jour.
05/01/2005 (traitement adjuvant)	
Indication	En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire .
Population cible	En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 patientes. Le stade métastatique d'emblée représente 5%5 à 15%6 des cas soit environ 2100 à 6300. Un traitement locorégional incluant la chirurgie peut être indiqué chez les 35700 à 39900 autres patientes. L'atteinte ganglionnaire est présente dans 1/3 des cas. La population cible de TAXOTERE® dans cette extension d'indication est estimée à 11900 à 13300 cas par an .
Posologie	Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m ² administrée 1 heure après 50 mg/m ² de doxorubicine et 500 mg/m ² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC). Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée, chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m ² pour tous les cycles ultérieurs (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables). Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m ² .
05/01/2005	
Indication	En association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2 , chez les patients non prétraités par chimiothérapie.
Population cible	La population cible de TAXOTERE® est représentée par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 regroupant deux sous populations : - les stades métastatiques d'emblée - les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique. Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

	<p>- En France, l'incidence du cancer du sein a été estimée à environ 42000 cas en 2000</p> <p>- Le stade métastatique d'emblée représente 5% à 15% des cas</p> <p>- Le stade métastatique après évolution locale représente 28% des cas</p> <p>- 85% des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie.</p> <p>Sur la base de ces données, le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée est estimé à 5300 patientes. Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade localisé évoluant vers le stade métastatique est estimé à 10000 patientes. Au total, 15300 patientes sont à un stade métastatique. 30% des cancers surexpriment le gène HER210.</p> <p>Le nombre de cas incidents traité par HERCEPTIN est estimé à environ 4600 patientes par an.</p>
Posologie	<p>En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associée au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le Résumé des caractéristiques du produit.</p>
27/04/2006	
Indication	<p>En association avec le cisplatine et le 5 fluoro-uracile, 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.</p>
Population cible	<p>La population cible de TAXOTERE® est représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique métastatique.</p> <p>Deux sous-groupes constituent cette population :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients diagnostiqués d'emblée à un stade métastatique - les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade métastatique. <p>La population peut être estimée à partir des données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En France, l'incidence du cancer gastrique a été de 7126 nouveaux cas en 2000. L'adénocarcinome gastrique représente environ 95% des cancers gastriques. - Au moment du diagnostic, environ 30% des patients sont d'emblée au stade Métastatique. - Parmi les 70% de patients restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80% d'entre eux (selon l'EPAR) vont présenter des récurrences dont 90% à distance (métastases). <p>Sur la base de ces données, la population cible de TAXOTERE® est estimée à environ 3500 à 5400 cas par an.</p>
Posologie	<p>La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivie le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m². Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/j. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Une prémédication par des antiémétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF devrait être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.</p> <p><i>En association avec le cisplatine :</i></p> <p>Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était < 25 000/mm³, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant.</p>

23/10/2006	
Indication	En association au cisplatine et au 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et <u>inopérables</u>, des voies aéro-digestives supérieures.
Population cible	En France, le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été estimé à environ 20 000 en l'an 2000. Dans plus de 95% des cas, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde. Le stade localement avancé représente environ 60% des cas, 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.
23/11/2007	
Indication	En association au cisplatine et au 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.
Population cible	La population cible de TAXOTERE® est représentée par les patients, ayant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures, non opérables d'emblée, de faible curabilité chirurgicale ou candidats à un programme de préservation laryngée. La population peut être estimée à partir des données suivantes : - l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures a été estimé à environ 20000 nouveaux cas en 2000. Dans plus de 95% des cas, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde. - le stade localement avancé représente environ 60% des cas, soit environ 12000 cas par an. - à ce stade, 60% des patients sont considérés comme ayant une tumeur non résécable (soit 7200 patients) et 40% une tumeur résécable (soit 4800 patients). - selon les experts, parmi ces 4800 patients ayant une tumeur résécable : · environ 50% seront candidats à une préservation d'organe, soit 2640 patients · environ 10% ont une faible probabilité de curabilité chirurgicale, soit 480 patients. Au total, la population cible de TAXOTERE® peut être estimée à environ 10000 patients par an.
Posologie	Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques et une hydratation adéquate (avant et après administration du cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras docétaxel des études TAX 323 et TAX 324 ont reçu une prophylaxie antibiotique. <ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323) : Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aérodigestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/j en 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. • Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX 324) : Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) [non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe], la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à

	<p>raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.</p> <p><i>En association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :</i> Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m². En cas de thrombopénie de grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est > 1500/mm³ et le nombre de plaquettes est > 100 000/mm³. Si ces toxicités hématologiques persistent, le traitement devra être arrêté (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée - grade 3 1^{er} épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU 2^e épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel • Diarrhée - grade 4 1^{er} épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel et de 5-FU 2^e épisode : arrêt du traitement • Stomatites/mucites - grade 3 1^{er} épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU 2^e épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement 3^e épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel • Stomatites/mucites - grade 4 1^{er} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement 2^e épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel <p>Pour les ajustements posologiques du 5-fluorouracile et du cisplatine, se référer aux Résumés des caractéristiques des produits. Dans les études pivotales chez les patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer des VADS, et ayant présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (exemple : du 6^e au 15^e jour) était recommandée pour les cycles suivants.</p>
01/07/2010	
Indication	En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.
Population cible	Non définie dans l'avis de la HAS du 18/02/2015.
Posologie	<p>Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC).</p> <p>Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée, chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m² pour tous les cycles ultérieurs (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).</p> <p>Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m².</p>

4. Avis de la HAS SMR, ASMR

Pour toutes les spécialités à base de docétaxel et pour toutes les indications, le service médical rendu (SMR) est important, **excepté pour l'indication « en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire » (tableau 2). Pour cette indication le SMR est insuffisant (18/02/2015).**

Pour TAXOTERE® en association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection, l'avis du 09/02/2002 de la commission de la Transparence conclut :

- En 2ème intention de chimiothérapie, les résultats de deux essais comparatifs confirment la place du docétaxel (TAXOTERE®) dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés ou métastatiques. : « Le docétaxel représente un apport important dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique car son efficacité dans cette indication est l'une des plus importantes de la classe. En revanche, en raison de la fréquence des effets indésirables et des arrêts de traitement occasionnés, le TAXOTERE® ne constitue pas un réel progrès en terme de tolérance par rapport au TAXOL » (Avis de la Commission de la transparence – 10/01/1996).
- En 1ère intention, la Commission manque de données pour quantifier l'amélioration du service médical rendu, notamment par rapport aux autres protocoles de chimiothérapie possibles à base d'anthracyclines.

Pour TAXOTERE®, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est **importante (niveau II)** dans les indications suivantes :

- en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline (21/07/2004).
- en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire (15/02/2006).
- en association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie (15/02/2006).
- en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures (19/03/2008).

Pour TAXOTERE®, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est **modérée (niveau III)** dans les indications suivantes :

- en association à la prednisone ou à la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (06/07/2005).
- 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 (18/04/2007).

Pour TAXOTERE®, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est **mineure (niveau IV)** dans les indications suivantes :

- en association au cisplatine, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication (21/07/2004).
- en association avec le cisplatine et le 5 fluoro-uracile, 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 (29/11/2006).

Pour les génériques à base docétaxel, il y a **absence d'ASMR (niveau V)** par rapport à TAXOTERE® 20 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion.

Tableau 2 : Avis de la HAS pour les spécialités à base de docétaxel

Médicament Date de l'avis	Motif d'évaluation	SMR	AMSR
TAXOTERE® 09/01/2002	Extension d'indication : « en association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection. »	Important	<p>- En 2ème intention de chimiothérapie, les résultats de deux essais comparatifs confirment la place du docétaxel (TAXOTERE®) dans la prise en charge des cancers du sein localement avancés ou métastatiques. : « Le docétaxel représente un apport important dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique car son efficacité dans cette indication est l'une des plus importantes de la classe. En revanche, en raison de la fréquence des effets indésirables et des arrêts de traitement occasionnés, le TAXOTERE® ne constitue pas un réel progrès en terme de tolérance par rapport au TAXOL » (Avis de la Commission de la transparence – 10/01/1996).</p> <p>- En 1ère intention, la Commission manque de données pour quantifier l'amélioration du service médical rendu, notamment par rapport aux autres protocoles de chimiothérapie possibles à base d'anthracyclines.</p>
TAXOTERE® 21/07/2004	<p>Extensions d'indications :</p> <p>- « TAXOTERE (docétaxel) en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline. »</p> <p>- « 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 ».</p>	Important	<p>En association à la capécitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE® par la Commission.</p> <p>En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.</p>
TAXOTERE® 06/07/2005	Extension d'indication : «TAXOTERE® (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. »	Important	TAXOTERE® administré toutes les trois semaines, en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à l'association mitoxantrone + prednisone.

Médicament Date de l'avis	Motif d'évaluation	SMR	AMSR
TAXOTERE® 15/02/2006	Extensions d'indication : « TAXOTERE® (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. » « TAXOTERE® (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie. »	Important	TAXOTERE® combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes de morbi-mortalité par rapport à une chimiothérapie à base d'anthracycline seule. A la relecture des données déjà évaluées le 20 juillet 2005, la Commission maintient l'AMSR de niveau II accordée à l'association TAXOTERE - HERCEPTIN dans l'indication cancer du sein métastatique avec surexpression HER2.
TAXOTERE® 29/11/2006	Extension d'indication : « TAXOTERE® en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique »	Important	TAXOTERE®, en association au cisplatine et au 5 fluorouracile, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) , par rapport à l'association cisplatine-5 fluorouracile dans la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie.
TAXOTERE® 18/04/2007	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. »	Important	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.
TAXOTERE® 19/03/2008	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 des voies aéro-digestives supérieures. »	Important	Compte tenu du bénéfice observé en termes de médiane de survie, la Commission de la transparence considère que TAXOTERE®, en association au cisplatine et au 5-fluorouracile apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'association cisplatine+5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

Médicament Date de l'avis	Motif d'évaluation	SMR	AMSR
TAXOTERE® 18/02/2015	Extension d'indication : «TAXOTERE® en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce. »	Insuffisant	-
DOCETAXEL HOSPIRA® 30/06/2010	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/0,5ml, solution à diluer et solvant pour perfusion
DOCETAXEL ARROW® 24/03/2011	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion.
DOCETAXEL EBEWE® 08/09/2010 08/06/2011	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion.
DOCETAXEL EG® 08/06/2011	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion.
DOCETAXEL ACCORD® 05/09/2012	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion.
DOCETAXEL KABI® 05/09/2012	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/1ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8ml, solution à diluer pour perfusion.
DOCETAXEL PFIZER® 15/03/2013	Inscription	Important	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAXOTERE® 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion et à TAXOTERE 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion.

B. Historique/Contexte/Objectifs

Le docétaxel TAXOTERE® est autorisé en France depuis le 27/11/1995. Des génériques sont disponibles depuis 2010.

Lors du Comité technique de pharmacovigilance du 13 septembre 2016, quatre cas « graves » dont 3 cas de décès par choc septique sur entérocolite et un cas d'entérocolite « grave » avec DOCETAXEL ACCORD® ont été discutés. Dans ce cadre, il a été décidé de mettre en place une enquête de pharmacovigilance concernant le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel.

A l'issue de cette réunion, l'existence d'un signal autour des cas de colites et de chocs septiques avec le docétaxel (princeps et génériques) est confirmée. Cependant, l'analyse de ce signal doit être poursuivie. Afin de mieux connaître le profil de risque du docétaxel, l'enquête de pharmacovigilance doit être élargie à tous les effets indésirables. Par ailleurs une enquête de pharmacovigilance doit aussi être réalisée pour les spécialités à base de paclitaxel, alternative au docétaxel dans le traitement du cancer du sein précoce.

L'objectif principal de cette enquête était de décrire le profil de sécurité des spécialités à base de docétaxel (courrier d'ouverture d'enquête de l'ANSM du 03/04/2017).

L'objectif secondaire était de comparer les données pour le docétaxel et le paclitaxel, en termes de fréquences des cas « graves ».

II/ Méthodes

Ont été analysées les données issues du réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) extraites de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

A. Méthodologie de recherche dans la BNPV :

Les requêtes ont été effectuées Pascal Auriche, Annabelle Page et Elodie Sole du service ANPV de l'ANSM. Trois périodes ont été déterminées : une 1^{ère} période du 01/01/1995 au 31/08/2016 (période avant la présentation du cluster de cas de colites et de chocs septiques au Comité Technique de septembre 2016), une 2^{ème} période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (date de fin de la période d'étude pour la 1^{ère} enquête présentée au Comité Technique du 28/03/2017) et une 3^{ème} période du 08/02/2017 au 03/04/2017.

• Requête 1 : Tous les cas

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : Date de saisie de la version 0 comprise entre le 01/01/1995 et le 03/04/2017

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : docétaxel%

Résultats :

- du 01/01/1995 au 03/04/2017 : 3124 cas

• Requête 2 : Cas GRAVES

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : Date de saisie de la version 0 comprise entre le 01/01/1995 et le 03/04/2017 (trois sous-périodes ont également été considérées : du 01/01/1995 au 31/08/2016, du 01/09/2016 au 07/02/2017 et du 08/02/2017 au 03/04/2017)
- Critère de gravité : cas graves

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : docétaxel%

Résultats :

- du 01/01/1995 au 03/04/2017 : 2128 cas
- du 01/01/1995 au 31/08/2016 : 1971 cas
- du 01/01/2016 au 07/02/2017 : 78 cas
- du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 79 cas

• Requête 3 : Cas DECES

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : Date de saisie de la version 0 comprise entre le 01/01/1995 et le 03/04/2017 (trois sous-périodes ont également été considérées : du 01/01/1995 au 31/08/2016, du 01/09/2016 au 07/02/2017 et du 08/02/2017 au 03/04/2017)
- Critère de gravité : Décès

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : docétaxel%

Critères sur les effets :

Évolution de l'effet : Mortel ou Décès dû à l'effet ou Effet ayant pu entraîner le décès ou Décès sans rapport avec l'effet

A noter que les cas répondaient soit au critère de gravité décès soit à une des évolutions fatales de l'effet citées ci-dessus.

Résultats :

- du 01/01/1995 au 03/04/2017 : 177 cas
- du 01/01/1995 au 31/08/2016 : 158 cas
- du 01/01/2016 au 07/02/2017 : 9 cas
- du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 10 cas

- **Requête 4 : Cas MISE EN JEU DU PRONOSTIC VITAL**

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : Date de saisie de la version 0 comprise entre le 01/01/1995 et le 03/04/2017 (trois sous-périodes ont également été considérées : du 01/01/1995 au 31/08/2016, du 01/09/2016 au 07/02/2017 et du 08/02/2017 au 03/04/2017)
- Critère de gravité : Mise en jeu du pronostic vital

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : docétaxel%

Résultats :

- du 01/01/1995 au 03/04/2017 : 220 cas
- du 01/01/1995 au 31/08/2016 : 200 cas
- du 01/01/2016 au 07/02/2017 : 10 cas
- du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 10 cas

- **Requête 5 : Cas SEQUELLES**

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : Date de saisie de la version 0 comprise entre le 01/01/1995 et le 03/04/2017 (trois sous-périodes ont également été considérées : du 01/01/1995 au 31/08/2016, du 01/09/2016 au 07/02/2017 et du 08/02/2017 au 03/04/2017)
- Critère de gravité : incapacité/invalidité

Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : docétaxel%

Critères sur les effets :

Évolution de l'effet : Rétabli/résolu avec séquelles

A noter que les cas répondent soit au critère de gravité incapacité/invalidité soit à une évolution rétabli/résolu avec séquelles

Résultats :

- du 01/01/1995 au 03/04/2017 : 281 cas
- du 01/01/1995 au 31/08/2016 : 273 cas
- du 01/01/2016 au 07/02/2017 : 4 cas
- du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 4 cas

B. Données analysées:

Données d'exposition :

- Posologie basse utilisée dans le cancer du sein : 510 mg par cure (protocole FEC 100 : 100 mg/m², 1,7 m², 3 cycles ou protocole TC : 75 mg/m², 1,7 m², 4 cycles)
- Posologie haute utilisée dans le cancer du sein : 765 mg par cure (protocole TAC : 75 mg/m², 1,7 m², 6 cycles)

Evolution par année des cas pour chaque SOC rapporté au nombre de cas exposés :

- Période de 1996 (commercialisation du docétaxel) au 01/09/2016
- Période du 01/10/2016 au 07/02/2017
- Période du 08/02/2017 au 03/04/2017

Etude détaillée des cas « graves » issus de la BNPV pour lesquels l'un des critères suivants était présent :

- mise en jeu du pronostic vital
- incapacité ou invalidité
- décès (ou évolution fatale)
- guérison avec séquelle

Description des cas par indication et par SOC prépondérant :

- Moyenne d'âge
- Répartition des genres
- Délai moyen de survenue
- Nombre moyen de cures reçues
- Protocole de chimiothérapie (FEC, TC, TAC...)
- Traitement par G-CSF
- Autres médicaments suspects
- Interactions médicamenteuses (inhibiteurs du CYP3A4)

C. Données de vente et d'exposition:

Les données de vente annuelles ainsi qu'une estimation annuelle de l'exposition sur le territoire français, depuis leur commercialisation jusqu'au 31/08/2016 ont été fournies par l'ANSM (données GERS).

III/ Résultats

A. Chiffres de vente - Données d'exposition (en France)

- Chiffres de vente:

TAXOTERE® est autorisé en France depuis novembre 1995 et commercialisé depuis 1996.

Nous avons calculé un nombre de patients exposés. Ce calcul est une estimation car l'OMS n'a pas défini de DDD (Defined daily dose) pour le docétaxel et la dose en mg/m², le nombre de cycles variant selon les indications de docétaxel.

Selon le RCP du docétaxel, dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC). Il est estimé que chaque patient (surface corporelle moyenne de 1,7 m²) reçoit en moyenne une dose cumulée de docétaxel de 765 mg par cure (6 cycles).

En pratique, le protocole TAC n'est plus utilisé. Les patients sont traités par le protocole FEC 100 et reçoivent 100 mg/m² de docétaxel sur 3 cycles ou par le protocole TC et reçoivent 75 mg/m² de docétaxel sur 4 cycles. Il est estimé que chaque patient (surface corporelle moyenne de 1,7 m²) reçoit en moyenne une dose cumulée de docétaxel de 510 mg par cure (3 ou 4 cycles selon le protocole).

- Données d'exposition (figure 1) :

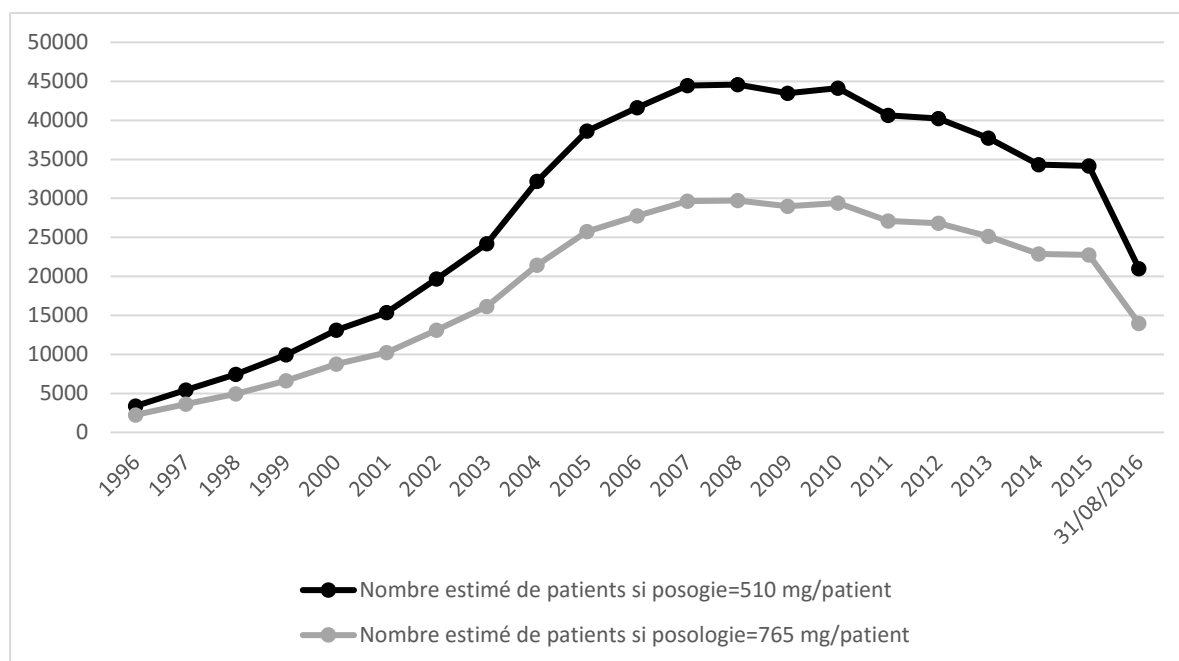


Figure 1 : données d'exposition au docétaxel jusqu'au 31/08/2016

B. Données en France

1. Cas notifiés aux CRPV période de 1995 (date de 1^{ère} AMM) au 03/04/2017

Au total 3119 cas ont été analysés (tableau 3). Parmi les 3119 cas analysés, 3075 ont été notifiés par des professionnels de santé. Pour 44 cas, le notificateur n'était pas identifié. La plupart étaient « graves » (68%). Un tiers environ ont eu une hospitalisation (33,7%), 5,2% sont décédés et 5,4% ont eu une mise en jeu du pronostic vital. L'âge moyen était de 56,7 ans (écart-type de 11,9 ans) et la majorité des cas étaient des femmes (75,2%).

Tableau 3 : Nombre de cas d'effets indésirables avec docétaxel notifiés au CRPV jusqu'au 03/04/2017.

	Périodes (dates de saisie)			Total N (%)
	1995- 31/08/2016 (~20 ans)	01/09/2016- 07/02/2017 (160 jours)	08/02/2017- 03/04/2017 (55 jours)	
Nombre de cas	2925	89	110	3124
Nombre de cas exclus (cas grossesse)	5	0	0	5
Nombre de cas retenus	2920	89	110	3119
Gravité				
~ Grave	1966	78	79	2123 (68.0)
Décès	140	9	15	164 (5.2)
Mise en jeu pronostic vital	155	9	6	170 (5.4)
Incapacité	126	3	0	129 (4.1)
Séquelles	114	1	3	118 (3.8)
Hospitalisation	981	32	41	1054 (33.7)
Autre	450	24	14	488 (15.6)
~ Non grave	954	11	31	996 (31.9)
Patient				
~ Age moyen ± écart type (ans)				56,7 ± 11,9 [9-99]
~ Sexe	Masculin			767 (24,6)
	Féminin			2347 (75,2)
	Inconnu			5 (0,2)

La répartition du nombre de cas par année de saisie montre une augmentation à partir de 2010 avec un pic en 2011-2012 (figure 2). Entre le 01/09/2016 et le 07/02/2016 (2^{ème} période d'étude), 89 cas ont été notifiés dont 75 cas « graves ». Entre le 08/02/2016 et le 03/04/2017 (3^{ème} période d'étude), 110 cas ont été notifiés dont 102 cas « graves » (biais de notification lié à la médiatisation du sujet). Ces deux dernières périodes n'ont pas été prises en compte pour l'analyse de l'évolution du taux de notifications par année et par SOC pour éviter le biais (étude des cas de 1995 au 31/08/2016 pour les figures 4 à 6).

Les effets indésirables rapportés avec le docétaxel étaient en majorité des effets indésirables cutanés (26%) avec 1436 cas, 828 cas « graves » et 608 cas « non graves » (figure 3), suivis par les effets indésirables avec une fréquence supérieure à 2% (plus de 100 cas) : troubles généraux (malaises, asthénie, fièvre, douleur, œdème, inflammation des muqueuses buccales...), affections gastro-intestinales, hématologiques, respiratoires, musculo-squelettiques ou du système nerveux, infections, affections vasculaires, du système immunitaire ou cardiaques.

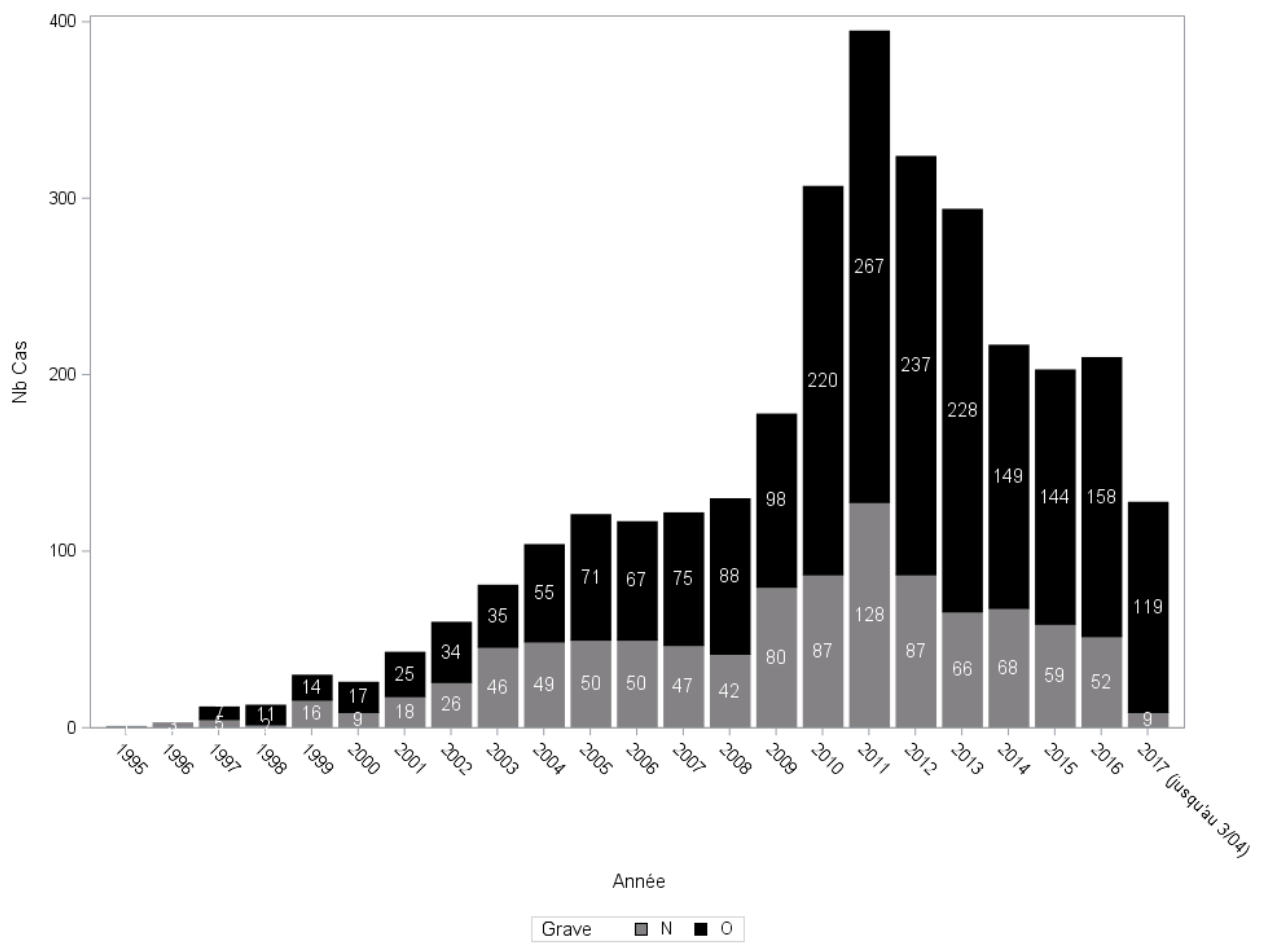


Figure 2 : Nombre de cas « graves » et « non graves » par année de saisie entre 1995 et le 03/04/2017

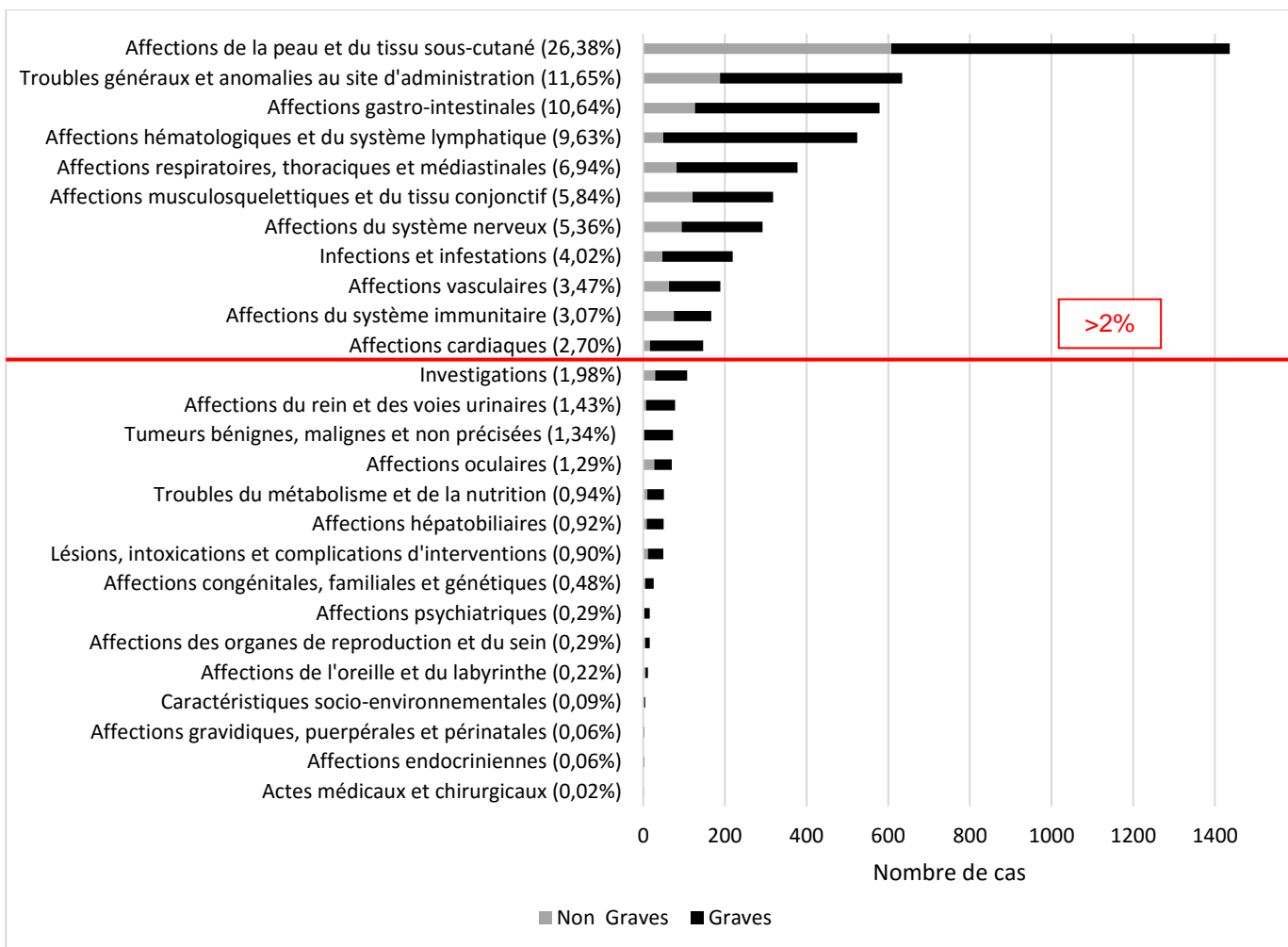


Figure 3 : Nombre de cas d'effets indésirables en fonction du système classe-organe (SOC) avec docétaxel

Nous avons rapporté le nombre de cas au nombre estimé de patients exposés au docétaxel par année, de 1996 au 31/08/2016 (figures 4, 5 et 6).

Le nombre d'effets indésirables rapportés au nombre estimé de patients exposés au docétaxel a évolué au cours du temps avec un pic en 2011 et une nouvelle augmentation (modérée) du nombre de notifications après 2015 (figure 4).

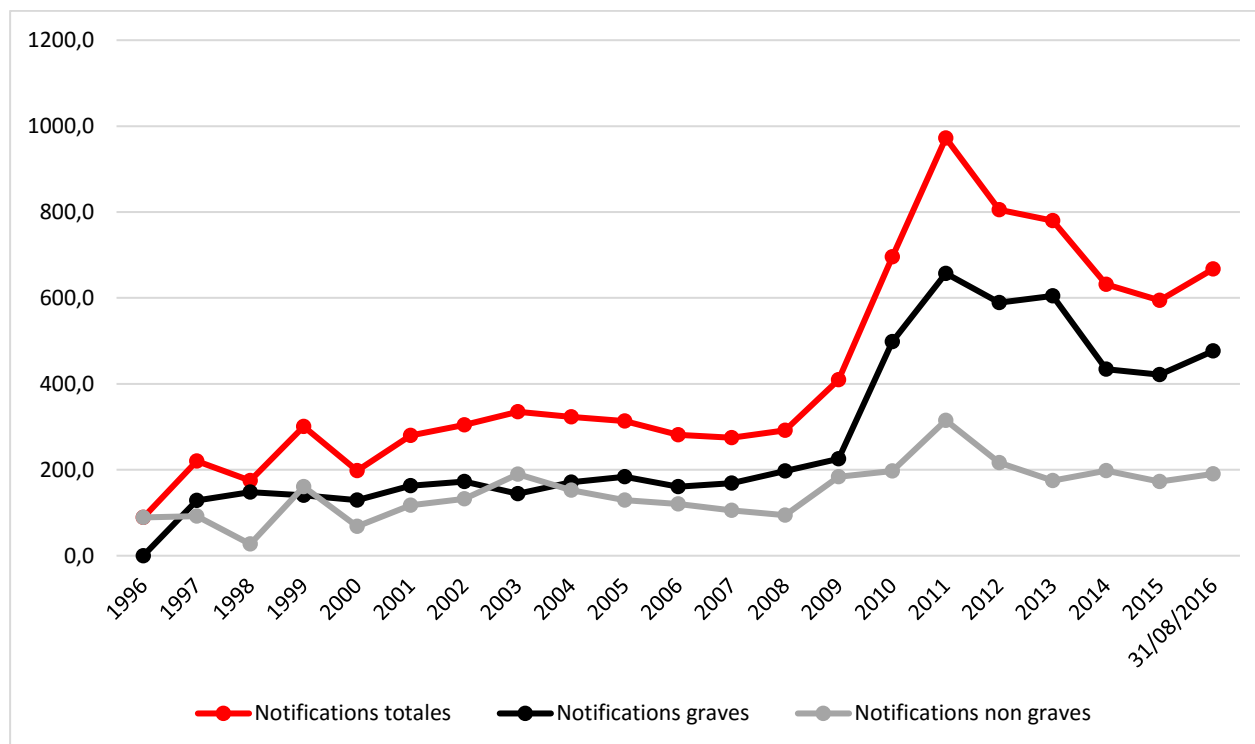


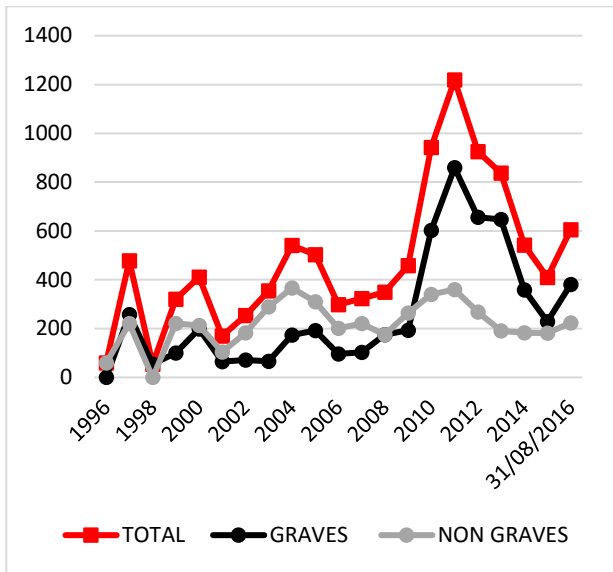
Figure 4 : Evolution au cours du temps du nombre de cas pour 100 000 patients exposés au docétaxel (510 mg/patient).

- Pour les effets indésirables dose-dépendants : cutanés, gastro-intestinaux (diarrhées notamment), hématologiques et neurologiques (neuropathie surtout), on observe un premier pic de notifications en 2011-2012 (figure 5), qui avait amené à une communication de l'ANSM en février 2012 (signal européen également). Un 2ème pic de déclaration a été observé en 2013 pour les affections hématologiques et depuis 2014-2015, on observe une augmentation du nombre de notifications pour les effets dose-dépendants (hématologiques, gastroentérologiques, neurologiques et cutanées).

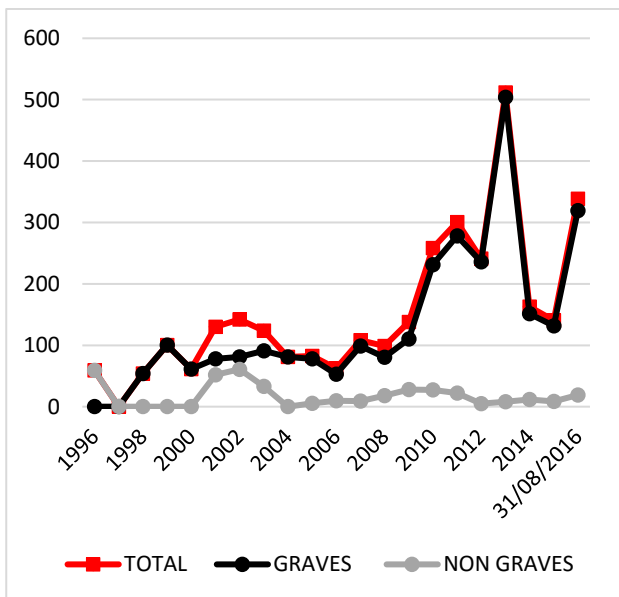
- Pour les effets non dose-dépendants directement mais découlant de façon indirecte des effets dose-dépendants (infections et troubles généraux notamment) ou pour lesquels un rôle de la dose ne peut être écarté (atteintes immunitaires dont le déclenchement peut être lié parfois à la dose initiale utilisée), on observe également un pic en 2011-2012 (troubles généraux, affections musculo-squelettiques (qui peuvent être associées aux troubles neurologiques), infections et atteintes immunitaires) et de nouveau, une augmentation du nombre de notifications à partir de 2015 pour les infections et les troubles généraux.

Parmi les effets indésirables non dose-dépendants, on remarque des pics de déclarations réguliers depuis la commercialisation, et pour les SOC cardiaques et rénales, un pic récent depuis 2015. (figure 6).

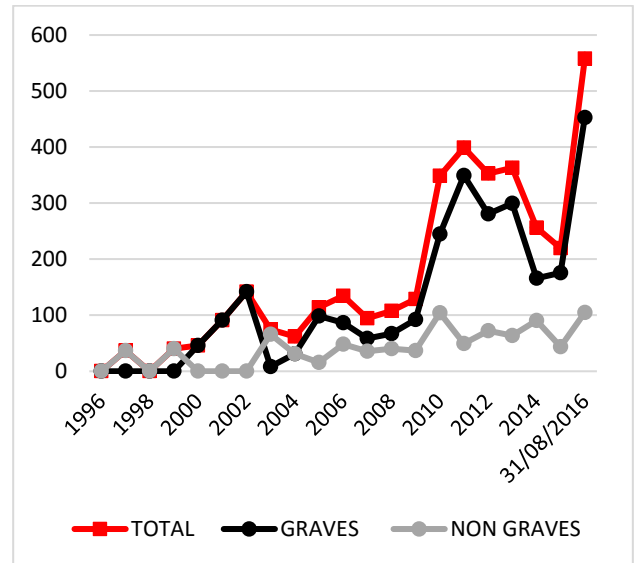
● Effets indésirables dose-dépendants



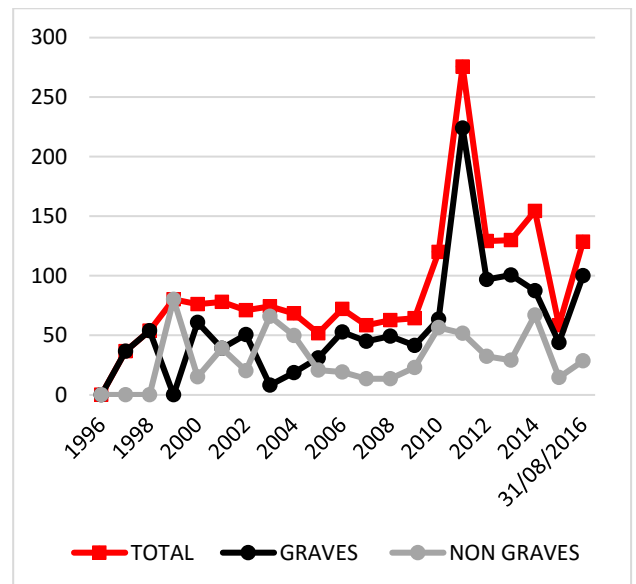
Affections de la peau et du tissu sous-cutané



Affections hématologiques



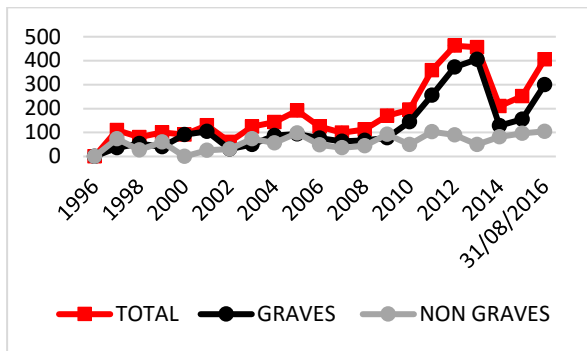
Affections gastro-intestinales



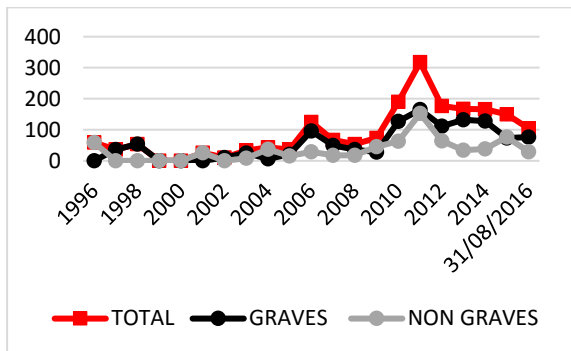
Affections du système nerveux

Figure 5 : Evolution au cours du temps du nombre de cas rapporté au nombre estimé de patients exposés au docétaxel (510 mg/patient) pour les effets indésirables dose-dépendants (cutanés, gastro-intestinaux, hématologiques et neurologiques).

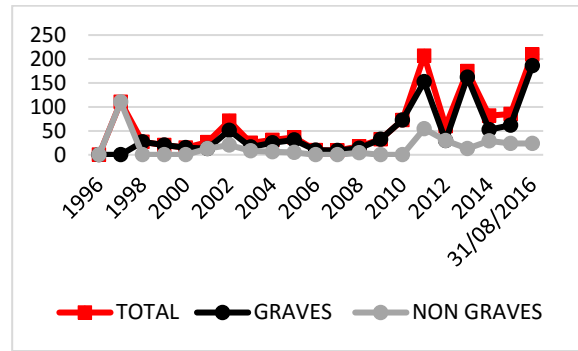
• Effets indésirables non dose-dépendants directement mais indirectement



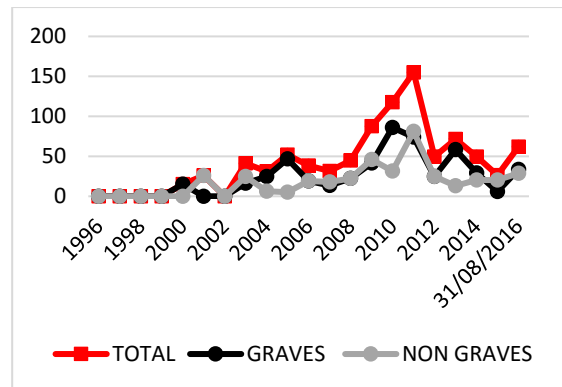
Troubles généraux et anomalies au site d'administration



Affections musculo-squelettique et du tissu conjonctif

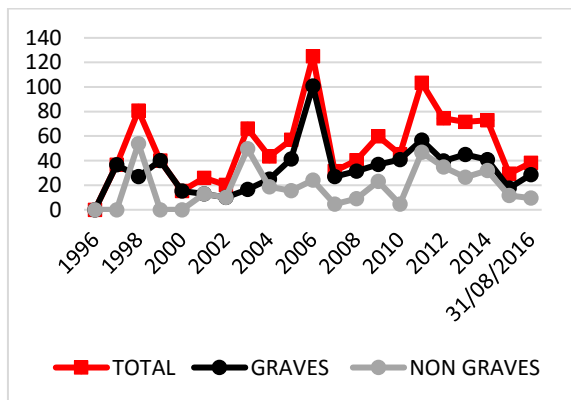


Infections et infestations

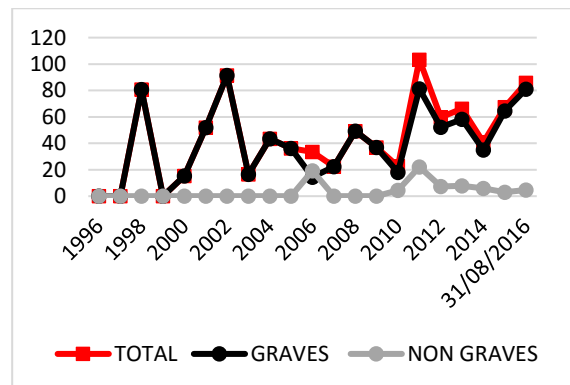


Affections du système immunitaire

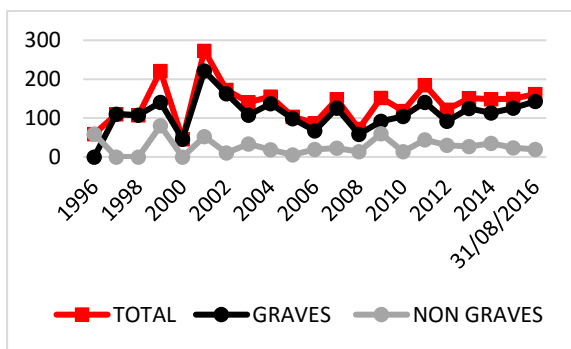
• Effets indésirables non dose-dépendants



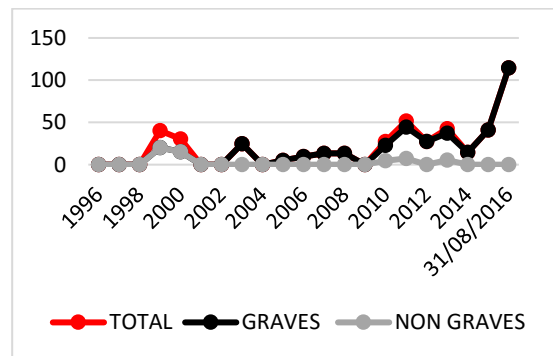
Affections vasculaires



Affections cardiaques



Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales



Affections du rein et des voies urinaires

Figure 6 : Evolution au cours du temps du nombre de cas de rapporté au nombre estimé de patients exposés au docétaxel (510 mg/patient) pour les troubles généraux, affections respiratoires, musculo-squelettiques, infections, affections vasculaires, du système immunitaire et cardiaques

2. Analyse détaillée

a) **Décès**

Dans la BNPV, 177 cas de décès avec docétaxel ont été enregistrés (figure 7). Nous avons exclu 14 cas de décès sans rapport avec l'effet et ajouté 1 cas de mise en jeu du pronostic vital qui était finalement décédé. Au total, nous avons analysé 164 cas de décès.

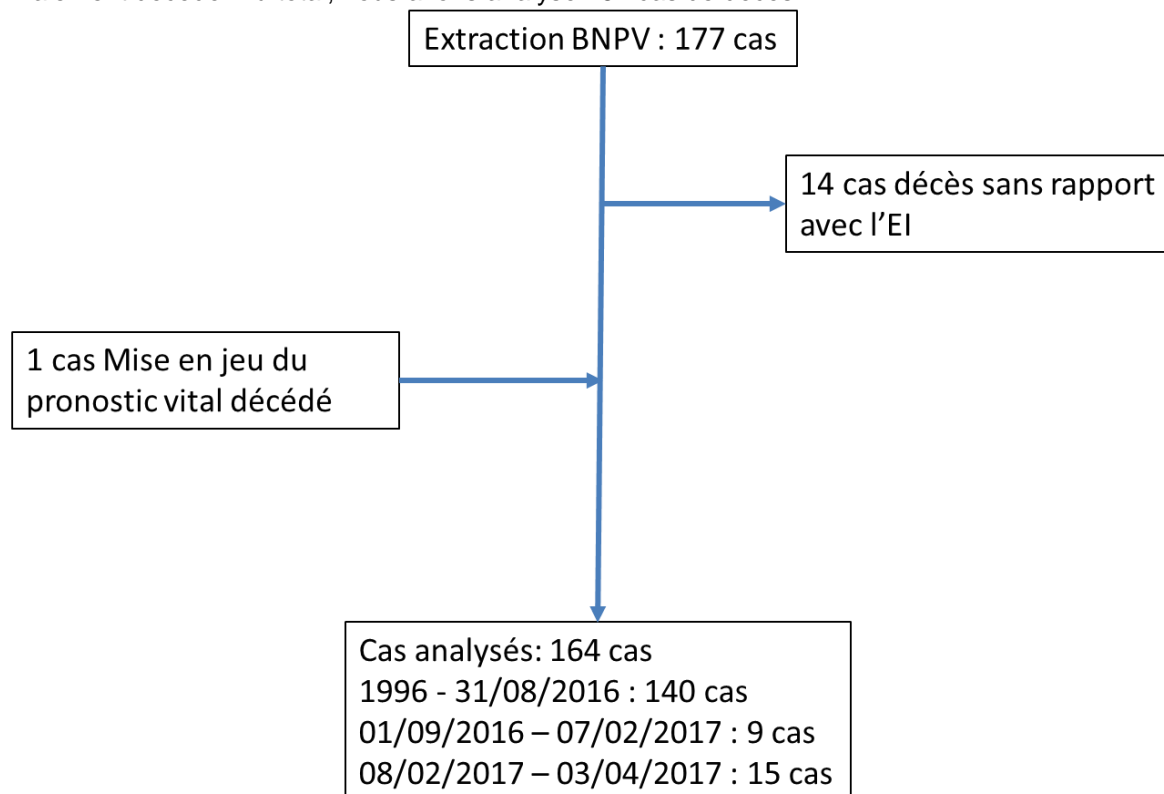


Figure 7 : Flow chart pour la sélection des cas à analyser

- **Période de 1995 au 31/08/2016 : 140 cas fatals**
 - **Analyse en fonction de l'indication (tableau 4)**

Environ la moitié des cas fatals étaient traités pour cancer du sein (67 cas soit 47,9%).

Les cas fatals traités pour un cancer du sein étaient les plus jeunes ($57,5 \pm 11,4$ ans en moyenne) et étaient tous des femmes. Pour les autres cancers, la majorité des patients décédés était des hommes.

L'IMC était connu pour 54 patients et étaient en moyenne supérieur à 25 Kg/m² (surpoids) pour les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate.

La plupart des cas fatals n'avaient pas de métastases sauf pour le cancer de la prostate (9 cas avec métastases pour 12 cas décédés).

Parmi les 65 cas ayant reçu d'autres anticancéreux avant le docétaxel, plus de la moitié étaient traités pour cancer du sein (37 cas).

La majorité des cas fatals étaient traités par docétaxel seul (80 cas, 57,1%). Il s'agissait surtout de patients avec un cancer du sein (39 cas), pulmonaire (24 cas) ou de la prostate (11 cas). Les cas fatals traités par l'association docétaxel et sel de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine) et/ou analogue des pyrimidines (5-fluorouracile ou gemcitabine) étaient plutôt atteints de cancer ORL. Les cas fatals traités par l'association docétaxel et anticorps monoclonal (bevacizumab, cetuximab, trastuzumab ou pertuzumab) étaient quasiment tous atteints d'un cancer du sein (13 cas sur 14).

La dose la plus souvent retrouvée dans les cas fatals était inférieure à 80 mg/m² (49 cas). Parmi les 17 cas ayant reçu une dose de docétaxel supérieure à 90 mg/m², 16 étaient traités pour cancer du sein.

Le G-CSF était rarement associé au docétaxel (16 cas, 11,4%). Les autres médicaments suspects étaient la méthylprednisolone, l'ondansétron, l'amiodarone, le pegfilgrastim et le paclitaxel. Les médicaments impliqués dans une interaction médicamenteuse (6 cas) étaient l'amiodarone, l'aprépitant, la dronédarone, l'érythromycine, le fluconazole et le ritonavir.

Le décès est survenu plus fréquemment après la 1^{ère} cure de docétaxel chez les patients traités pour cancer du sein ou ORL (respectivement 26 et 12 cas parmi 52).

Les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient pulmonaires (pneumopathie, détresses respiratoire), hématologiques (aplasie, neutropénie), infectieux (choc septique) ou gastriques (colites). Chez les patients traités pour cancer du sein, la fréquence de ces effets indésirables fatals variait entre 17,9% et 25,4%. Plus de la moitié des patients traités pour cancer pulmonaire ont présenté un effet indésirable respiratoire fatal (65,6%). La moitié des patients traités pour cancer ORL ont présenté une atteinte hématologique fatale (50%).

○ **Analyse en fonction du type d'effet indésirable (tableau 5)**

Les effets indésirables fatals pulmonaires étaient souvent isolés (41 cas). Les infections fatales étaient souvent associées à une affections gastro-intestinales (16 cas) ou hématologiques (15 cas).

Pour les effets indésirables fatals pulmonaires, gastro-intestinaux ou cutanés, les patients étaient en moyenne plus âgés (≥ 62 ans).

Les effets indésirables fatals pulmonaires étaient plus souvent rapportés chez des patients traités pour cancer pulmonaire (20 cas). Les effets indésirables fatals gastro-intestinaux, infectieux ou les néoplasies sont plus souvent survenus chez des patients traités pour cancer du sein.

Excepté pour les néoplasies, au moins 25% des effets indésirables fatals sont survenus après la 1^{ère} cure.

Les délais de survenus des effets indésirables étaient en moyenne inférieurs à 11 jours, excepté pour les néoplasies ($967,7 \pm 1322,3$ jours) et les affections cardiaques ($25,0 \pm 19,6$ jours).

● **Période du 08/02/2017 au 03/04/2017 (55 jours) : 9 cas fatals**

○ **Analyse en fonction de l'indication (tableau 6)**

Plus de la moitié des cas fatals étaient traités pour cancer du sein (7 cas sur 9). Les 2 autres cas fatals étaient traités pour cancer ORL et cancer de la prostate.

Les cas fatals traités pour un cancer du sein étaient les plus jeunes ($60,9 \pm 6,3$ ans en moyenne) et étaient tous des femmes. Pour les autres cancers, les patients décédés étaient tous des hommes.

L'IMC était connu pour 7 patients et étaient en moyenne supérieur à 25 Kg/m² (surpoids) pour les patients atteints de cancer du sein.

La plupart des cas fatals n'avaient pas de métastases (1 cas de cancer de la prostate et 1 cas de cancer du sein).

Parmi les 5 cas ayant reçu d'autres anticancéreux avant le docétaxel, 4 étaient traités pour cancer du sein.

La majorité des cas fatals étaient traités par docétaxel seul (5 cas). Il s'agissait surtout de patients avec un cancer du sein (4 cas). Les 3 autres cas fatals de cancer du sein étaient traités par

l'association docétaxel plus anticorps monoclonal (bevacizumab, cetuximab, trastuzumab ou pertuzumab) ou docétaxel plus cyclophosphamide.

La dose la plus souvent retrouvée dans les cas fatals était inférieure à 80 mg/m² (5 cas). Les 2 cas ayant reçu une dose de docétaxel supérieure à 90 mg/m² étaient traités pour cancer du sein.

Le G-CSF était rarement associé au docétaxel (1 cas). Les autres médicaments suspects étaient le dénsumab.

Le décès est survenu plus fréquemment après la 1^{ère} cure de docétaxel chez les patients traités pour cancer du sein (4 cas sur 5).

Pour les patients traités pour cancer du sein ou ORL, les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient hématologiques (aplasie, agranulocytose), infectieux (choc septique) ou gastro-intestinaux (colites).

○ Analyse en fonction du type d'effet indésirable (tableau 7)

Les infections fatales étaient souvent associées à une affections gastro-intestinales (4 cas) ou hématologiques (7 cas).

Les effets indésirables cardiaques sont survenus chez un sujet âgé de 82 ans alors que les effets indésirables hématologiques ou gastro-intestinaux sont survenus chez des sujets âgés de 52 à 69 ans.

Les effets indésirables hématologiques ou gastro-intestinaux ont été observés chez des patients traités pour cancer du sein ou ORL alors que les effets indésirables cardiaques ont été rapportés chez un patient traités pour cancer de la prostate.

La majorité des effets indésirables fatals hématologiques ou gastro-intestinaux sont survenus après la 1^{ère} cure.

Les délais de survenus des effets indésirables hématologiques ou gastro-intestinaux étaient inférieurs à 10 jours et de 13 jours pour les affections cardiaques.

● Période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (160 jours): 15 cas fatals

○ Analyse en fonction de l'indication (tableau 8)

Plus de la moitié des cas fatals étaient traités pour cancer du sein (7 cas) ou pour cancer ORL (5 cas). Les 3 autres cas fatals étaient traités pour cancer de la prostate et cancer pulmonaire.

Les cas fatals traités pour cancer du sein étaient en moyenne âgés de 64,7±9,4 ans et étaient tous des femmes. Pour les autres cancers, les patients décédés étaient tous des hommes.

L'IMC était connu pour 9 patients et étaient en moyenne supérieur à 25 Kg/m² (surpoids) pour les patients atteints de cancer du sein.

Sept cas fatals n'avaient pas de métastases (1 cas de cancer de la prostate et 1 cas de cancer du sein).

Parmi les 5 cas ayant reçu d'autres anticancéreux avant le docétaxel, 4 étaient traités pour cancer du sein.

La majorité des cas fatals étaient traités par docétaxel seul (5 cas). Il s'agissait de patients avec un cancer du sein (2 cas), cancer du poumon (1 cas) et cancer de la prostate (2 cas). Les 3 autres cas fatals de cancer du sein étaient traités par l'association docétaxel plus anticorps monoclonal (bevacizumab, cetuximab, trastuzumab ou pertuzumab) ou docétaxel plus cyclophosphamide ou docétaxel plus doxorubicine ou épirubicine.

La dose la plus souvent retrouvée dans les cas fatals était inférieure à 80 mg/m² (9 cas).

Le G-CSF était rarement associé au docétaxel (2 cas). Les autres médicaments suspects étaient la capécitabine, le pegfilgrastim, l'héparine calcique et l'itraconazole. Les médicaments impliqués dans une interaction médicamenteuse étaient l'itraconazole et l'aprépitant,

Le décès est survenu plus fréquemment après la 1^{ère} cure de docétaxel (8 cas).

Les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient hématologiques (aplasie, neutropénie), infectieux (choc septique) ou gastro-intestinaux (colites).

○ **Analyse en fonction du type d'effet indésirable (tableau 9)**

Les infections fatales étaient souvent associées à une affections gastro-intestinales (6 cas) ou infectieuses (5 cas).

Les effets indésirables fatals sont survenus chez des sujets âgés en moyenne de 64,3±6,6 ans.

Les effets indésirables fatals ont été plus souvent observés chez des patients traités pour cancer du sein ou ORL.

La majorité des effets indésirables fatals gastro-intestinaux ou infectieux sont survenus après la 1^{ère} cure (8 cas)

Excepté pour les néoplasies, les délais de survenus des effets indésirables fatals étaient inférieurs à 10 jours.

Au total, pour les décès on retient que les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient : respiratoires (36,4%), hématologiques (32,1%), infectieux (18,6%) ou gastro-intestinaux (17,1%). Les délais de survenue étaient en moyenne inférieurs à 11 jours. Le décès survenait plus souvent après la 1^{ère} cure de docétaxel. Les affections respiratoires et hématologiques étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du poumon. Les infections ou les affections gastro-intestinales étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du sein. La plupart des cas fatals de cancer du sein n'avaient pas de métastases (67,2%) et avaient reçu le docétaxel en monothérapie (58,2%) ou associé à un anticorps monoclonal (19,4%). Parmi les cas de cancer du sein décédés, 17 ont reçu une dose de docétaxel inférieure à 80 mg/m² et 18 une dose supérieure. Le G-CSF était rarement mentionné dans les cas de décès. D'autres médicaments étaient suspects, notamment les inhibiteurs du CYP3A4.

Tableau 4 : Caractéristiques des cas par indication pour la 1^{ère} période de 1995 au 31/08/2016

1995 - 31/08/2016	Indications							
	Sein N=67	Poumon N=32	ORL N=22	Prostate N=12	Gastrique N=2	Autre N=3	Inconnue N=2	Total N=140
Age : m±ET [min-max]	57,5 ± 11,4 [26-76]	62,7 ± 12,5 [32-85]	62,7 ± 10,2 [42-80]	70,9 ± 6,1 [60-79]	64,5 ± 10,6 [57-72]	56,7 ± 24,6 [29-76]	52,5 ± 19,1 [39-66]	60,7 ± 12,0 [26-85]
Genre , Femme	67	4	3				1	75
IMC : m±ET med [min-max]	25,9 ± 5,0 25 [19-36]	22,8 ± 3,1 22,5 [19-29]	21,0 ± 2,3 20,0 [18-25]	28,3 ± 3,4 29 [23-33]	inconnu	21,0	inconnu	24,7 ± 4,6 24 [18-36]
Métastases	22	12	1	9	1	1	0	46
Anticancéreux avant	37	17	5	3	1	1	1	65
Anticancéreux associés°								
Docetaxel seul	39	24	3	11		1	2	80
Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine	2	6	19		1	2		30
5-Fluorouracile / Gemcitabine	3	1	18		1			23
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	13		1					14
Doxorubicine / Epirubicine	7	1						8
Cyclophosphamide	5	1						6
Etoposide		1						1
Estramustine				1				1
Dose (mg/m²)								
<71	5	2	3	6				16
71-80	12	9	9	3				33
81-89	2							2
90-100	14	1						15
>100	2							2
inconnu	32	20	1	3	2			58
G-CSF associé	9	1	5		1			16
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)								
méthylprednisolone	3	3	1					7
ondansétron	2	3	1					6
amiodarone		4	1					5
pegfilgrastim	3	1	1					4
paclitaxel	2	2						4

1995 - 31/08/2016 Caractéristiques	Indications							
	Sein N=67	Poumon N=32	ORL N=22	Prostate N=12	Gastrique N=2	Autre N=3	Inconnue N=2	Total N=140
Interaction médicamenteuse								
amiodarone							1	1
aprépitant			1					1
dronedarone erythromycine fluconazole				1				1
ritonavir	2					1		3
Cures								
Non renseigné	12	7	1	2			1	23
1	26	1	12	2		1	1	52
2	8	3	3	2	1			17
3	8	6	4	3		1		22
4	4	4	1	1	1			11
5-11	9	2	1	2		1		15
SOC Resp - LLT*	17	21	6	4	1	2		51
Pneumopathie interstitielle diffuse	4	9	2	3	1	1		20
Détresse respiratoire	3	1						4
SOC Blood - LLT*	16	12	11	4	1	1		45
Aplasie médullaire	4	1	1	1		1		8
Pancytopénie	5		2		1			8
Aplasie fébrile	1	4	1					6
Neutropénie	2	2	1	1				6
SOC Infect - LLT*	11	3	9	3				26
Choc septique	5	3	7	2				17
Septicémie	3							3
SOC Gastr - LLT*	12	4	7	1				24
Colite ischémique	3							3
Diarrhée	1		2					3

° 1 cas peut avoir plus médicaments associés donc somme > au nombre de cas ; * 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas.

Tableau 5 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la 1^{ère} période de 1995 au 31/08/2016

1995 - 31/08/2016 Caractéristiques	Tableau clinique – SOC prédominant														
	Resp N=48	Gastr N=21	Infect N=17	Neopl N=16	Blood N=12	Card N=6	Skin N=6	Immun N=3	Hepat N=3	Nerv N=2	Musc N=2	Renal N=2	Metab N=1	Genrl N=1	Total N=140 n (%)
SOC associé															
Resp	41	1	1												43 (30,7)
Gastr	2 ^a	5													7 (5,0)
Infect		8 ^b	3				1								12 (8,6)
Neopl				16											16 (11,4)
Blood	4	6	12 ^d		10		1 ^f			1		1 ^g	1		36 (25,7)
Card	1					6									7 (5,0)
Skin		1 ^c	1		1		4								7 (5,0)
Immun								3							3 (2,1)
Hepat									3						3 (2,1)
Nerv										1					1 (0,7)
Musc											2				2 (1,4)
Renal												1			1 (0,7)
Metab															0
Genrl					1 ^e									1	2 (1,4)
Age (ans) : m±ET [min-max]	62,4±13,0 [26-85]	62,0±10,8 [41-85]	61,1±9,5 [45-76]	60,2±10,9 [43-76]	54,8±15,8 [29-79]	57,2±6,7 [53-66]	63,7±10,9 [43-73]	49-52-69	39-52-70	68-78	52-52	38-69	57	72	60,7±12,0 [26-85]
Indications															
Sein	16	10	8	14	1	4	5	2	2	1	1	1	1	1	67 (47,9)
Poumon	20	4	3	1	4						1				33 (23,6)
ORL	5	6	4	1	3	1		1				1			22 (15,7)
Prostate	4	1	2		2		1			1					11 (7,9)
Gastrique	1				1										2 (1,4)
Autre	2				1										3 (2,1)
Inconnue						1			1						2 (1,4)
1 ^{ère} cure	12	10	6	2	7	3	2	2	2	2	1	2	1	1	52 (37,1)
Délai de survenue (jours) m±ET [min-max]	10,4±16,5 [0-103]	11,0±10,2 [1-40]	8,1±7,6 [1-35]	967,7±1322,3 [13-5475]	7,8±5,1 [3-21]	25,0±19,6 [1-42]	8,7±3,6 [6-14]	0-1-1	4-5-10	1-9	7	2-3	4	11	132,4±561,2 [0-5475]

^a 1 cas avec 3 SOC Resp/Gastr/Card ; ^b 6 cas avec 3 SOC Gastr/Infect/Blood ; ^c 1 cas avec 3 SOC Gastr/Skin/Blood ; ^d 3 cas avec 3 SOC Infect/Blood/Skin ou Infect/Blood/Gastr ou Infect/Blood/Resp ; ^e 1 cas avec 3 SOC Blood/Genrl/Hepat ; ^f dont 1 cas avec 3 SOC Skin/Blood/Renal ; ^g 1 cas avec 3 SOC Renal/Blood/Hepat ;

Tableau 6 : Caractéristiques des cas par indication pour la 2^{ème} période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (160 jours)

01/09/2016 - 07/02/2017 Caractéristiques	Indications			
	Sein N=7	ORL N=1	Prostate N=1	Total N=9
Age : m±ET [min-max]	60,9 ± 6,3 [52-69]	66	82	63,8 ± 8,9 [52-82]
Genre , Femme	7			7
IMC : m±ET med [min-max]	27,5 ± 6,4 25,5 [22-40]	18	inconnu	26,1 ± 6,9 25 [18-40]
Métastases	1		1	2
Anticancéreux avant	4		1	5
Anticancéreux associés°				
Docetaxel seul	4		1	5
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	1			1
Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine		1		1
5-Fluorouracile / Gemcitabine		1		1
Cyclophosphamide	2			2
Dose (mg/m²)				
<71				
71-80	4	1		5
90-100	2			2
>100				
inconnu	1		1	2
G-CSF associé	1			1
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)				
denosumab			1	1
Cures				
Non renseigné	1			1
1	4	1		5
2			1	1
3	2			2
SOC Blood – LLT*	7	1		8
Agranulocytose	2			2
Aplasie de la moelle osseuse fébrile	2			2
SOC Infect – LLT*	6	1		7
Choc septique	6	1		7
SOC Gastr – LLT*	5	1		6
Colite	2	1		3

° 1 cas peut avoir plus médicaments associés donc somme > au nombre de cas ; * 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas.

Tableau 7 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la 2^{ème} période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (160 jours)

01/09/2016 - 07/02/2017 Caractéristiques	Tableau clinique - SOC prédominant			
	Gastr N=4	Infect N=4	Card N=1	Total N=9 n (%)
SOC associé				
Infect	3 ^a			3 (33,3)
Blood	1	4 ^b		5 (55,6)
Card			1	1 (11,1)
Age (ans) : m±ET [min-max]	52-54-62-66	59-63-67-69	82	63,8±8,9 [52-82]
Indications				
Sein	3	4		7 (77,8)
ORL	1			1 (11,1)
Prostate			1	1 (11,1)
1 ^{ère} cure	2	3	0	5 (55,6)
Délai de survenue (jours) m±ET [min-max]	8-9-10	3-9-10-10	13	9±2,8 [3-13]

^a 1 cas avec 3 SOC Gastr/Infect/Blood ; ^b 3 cas avec plusieurs SOC : Infect/Blood/Gastr ou Infect/Blood/Gastr/Renal ou Infect/Blood/Renal

Tableau 8 : Caractéristiques des cas par indication pour la 3^{ème} période du 08/02/2017 au 03/04/2017

08/02/2017 - 03/04/2017 (55 jours)	Indications				
	Sein N=7	ORL N=5	Prostate N=2	Poumon N=1	Total N=15
Caractéristiques					
Age : m±ET [min-max]	64,7 ± 9,4 [49 – 74]	62,2 ± 2,8 [59 – 66]	68,0 ± 1,4 [67 – 69]	65	64,3 ± 6,6 [49 – 74]
Genre , Femme	7				7
IMC : m±ET med [min-max]	32,3 ± 12,9 27 [23-47]	22,8 ± 3,3 23 [19-27]	22 inconnu	inconnu	25,9 ± 8,4 23 [19-47]
Métastases	3	2	2		7
Anticancéreux avant	2	2		1	5
Anticancéreux associés°					
Docétaxel seul	2		2	1	5
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	1				1
Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine		5			5
5-Fluorouracile / Gemcitabine		4			4
Cyclophosphamide	3				3
Doxorubicine / Epirubicine	2				2
Dose (mg/m²)					
<71		2			2
71-80	2	2	2	1	7
inconnu	5	1			6
G-CSF associé	1	1			2
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)					
capecitabine		1			1
pegfilgrastim		1			1
heparine calcique	1				1
itraconazole				1	1
Interaction médicamenteuse					
itraconazole				1	1
aprépitant		1			1
Cures					
Non renseigné		2	1		3
1	4	2	1	1	8
2	1	1			2
3	1				1
4	1				1
SOC Blood – LLT*	6	3	1	1	11
Pancytopénie	2	1			3
Aplasie	1		1		2
Neutropénie fébrile				1	1
SOC Infect – LLT*	4	3	1		8
Choc septique	2	2	1		5
SOC Gastr – LLT*	3	2		1	6
Colite ischémique	2				2

° 1 cas peut avoir plus médicaments associés donc somme > au nombre de cas ; * 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas.

Tableau 9 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la 3^{ème} période du 08/02/2017 au 03/04/2017 (55 jours)

Caractéristiques	Tableau clinique - SOC prédominant					
	Gastr N=6	Infect N=5	Resp N=2	Blood N=1	Neopl N=1	Total N=15 n (%)
SOC associé						
Blood	5 ^a	5 ^b		1		11 (73,3)
Gastr	1					1 (6,7)
Neopl					1	1 (6,7)
Resp			2			2 (13,3)
Age (ans) : m±ET [min-max]	64±8,4 [61-73]	63,0±5,1 [55-67]	64-69	74	59	64,3±6,6 [49-74]
Indications						
Sein	3	3		1		7 (46,7)
ORL	2	1	1		1	5 (33,3)
Prostate		1	1			2 (13,3)
Poumon	1					1 (6,7)
1 ^{ère} cure	4	4				8 (53,3)
Délai de survenue (jours) m±ET [min-max]	7,8±1,5 [6-10]	7,0±1,2 [6-9]	2-1	0	30	7,6±7,1 [0-30]

^a : 3 cas avec 3 SOC Gastr/Blood/Infect ; ^b 1 cas avec 3 SOC Infect/Blood/Resp

c) Mise en jeu du pronostic vital (MPV)

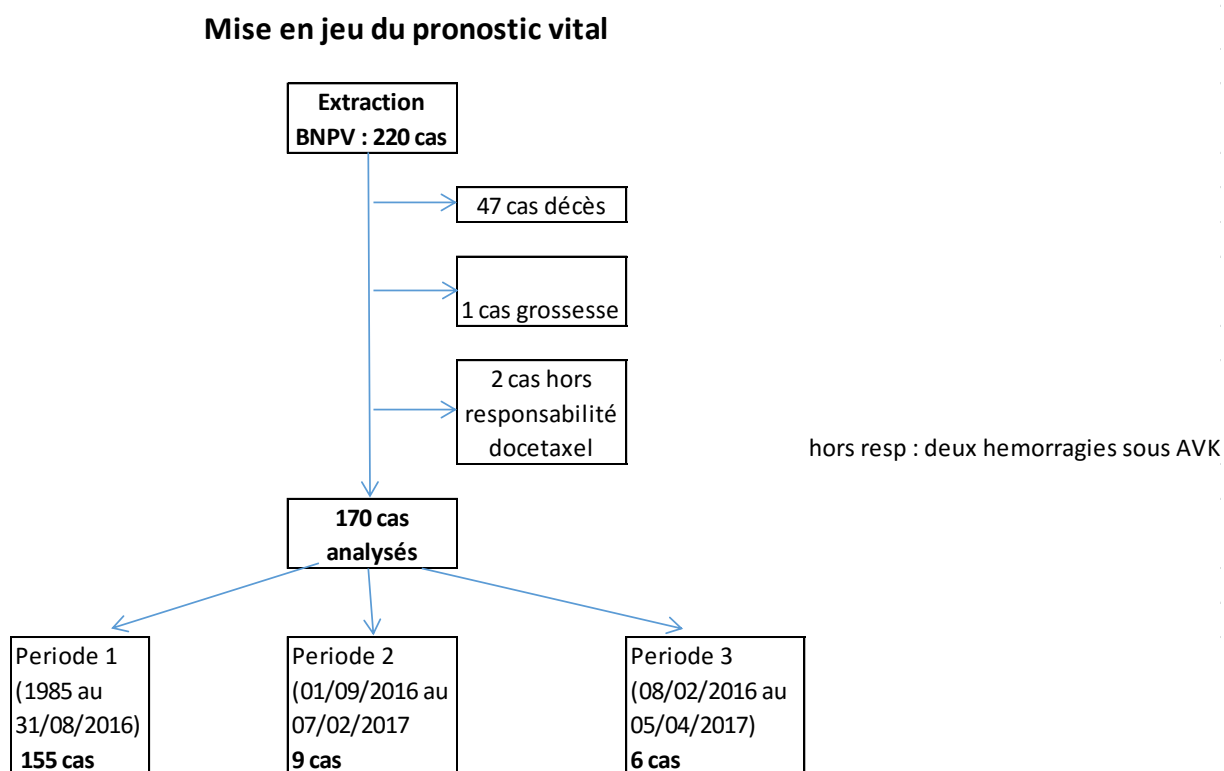


Figure 8 : Flow chart pour la sélection des cas à analyser

- **Période de 1995 au 31/08/2016 : 155 cas**
 - **Analyse en fonction de l'indication (tableau 10)**

Environ 60% des patients qui ont présenté un effet avec MPV était suivi pour un cancer du sein, 14% pour un cancer ORL et 14 % pour un cancer pulmonaire.

En moyenne, 20% présentaient des métastases, avec un pic pour le cancer pulmonaire (36%).

L'exposition antérieure à un autre anticancéreux (1ere ligne ou juste avant via les FEC ou EC) concernait surtout le cancer du sein, pour plus d'un tiers des cas.

La majorité des cas MPV sont déclarés avec docétaxel seul (55%) et 15% sont déclarés avec une utilisation concomitante d'un -mab (trastuzumab le plus souvent). Les posologies quand elles sont précisées sont pour un quart d'entre elles, à 75mg/m², un autre quart à 100mg/m² et inconnue pour 42% d'entre elles.

L'indication qui prédomine pour ces 155 patients est l'indication sein avec 91 cas sur 155.

Cinquante-six effets indésirables sont rapportés lors de la première cure, avec un délai de survenue moyen qui dépend du type d'atteinte (tableau 11).

Les affections qui prédominent dans les cas MPV sont les affections du système immunitaire (31.5%) et hématologiques (21.5%).

Le GCSF était rarement mentionné dans les observations.

- Sur les 91 patients traités pour un cancer du sein, 18 ont des métastases, 37 ont eu des anticancéreux avant (FEC ou EC ou 2ème ligne), et les anticancéreux associés sont le plus souvent des –mab (bévacizumab, cétuximab, trastuzumab ou pertuzumab ; 23% des patients). Les posologies les plus fréquentes quand elles sont précisées sont à 100mg/m² (un tiers des cas (mais un tiers également des cas où la posologie n'est pas connue). L'association GSF n'est retrouvée que dans 15 cas sur les 91. Il y a peu d'autres médicaments suspectés dans les effets indésirables déclarés (18 cas), les médicaments les plus souvent suspectés avec le docétaxel étant l'hormonothérapie (tamoxifène, anastrozole et letrozole, estramustine ou exemestane). On relève 2 observations avec une interaction médicamenteuse qui pourrait éventuellement favoriser une augmentation des concentrations plasmatiques en docétaxel. Pour plus d'un tiers des cas dans l'indication sein, les effets sont survenus au cours de la première cure. L'IMC médian pour ces patientes était à 26, soit plutôt une population en léger surpoids (n=55/91).

- En ce qui concerne les indications ORL et poumons, on retrouve une association fréquente aux sels de platine et au 5FU (environ la moitié des cas) avec des posologies de docétaxel autour de 75mg/m². Il y a peu d'autres médicaments associés suspects, peu d'interactions médicamenteuses. Les effets surviennent pour un tiers des cas au cours de la première cure.

○ **Analyse en fonction du tableau clinique (SOC prédominant) (tableau 11)**

Avant l'analyse par tableau, on note que la répartition des posologies entre 75 et 100 mg/m² est homogène et équivalente dans les différents SOC.

- Le tableau clinique le plus représenté (31%) concerne le système immunitaire, à type d'hypersensibilité (hypotension, érythème, malaise, bradycardie, désaturation, bronchospasme...) et de choc anaphylactique. La moitié des cas environ concerne des patientes traitées pour un cancer du sein, et près de 40% de ces cas d'hypersensibilité sont survenus au cours de la première cure. Le délai de survenue est bien évidemment rapide, dans les heures qui suivent la perfusion.

- Les atteintes hématologiques sont présentes chez 22.5% des patients, avec la survenue d'aplasie ou d'agranulocytose isolées pour 17/35 cas, ou qui accompagnent des atteintes gastro-entérologiques (7 colites), infectieuses (4 chocs septiques, 1 sepsis, 1 infection) ou cutanées sévères (4 toxidermies bulleuses). Les délais de survenue sont attendus, dans les jours qui suivent la cure (moyenne à 6 ± 2.2 jours, médiane à 6 jours (min : 1 jour ; max : 11jours)).

- Les atteintes néoplasiques sont ensuite les plus représentées (13.5%) avec la survenue, plusieurs mois ou années après la chimiothérapie par docétaxel, précédée pour 14 cas de FEC (12 cas) ou EC (3 cas) ou associée avec d'autres traitements (sels de platine, 5-FU, vinorelbine, trastuzumab...), de leucémie aiguë myéloïde (17/21 cas).

- Les atteintes gastroentérologiques, outre celles associées à une atteinte hématologique, sont 5 colites dont 3 compliquées de chocs septiques. Le délai de survenue est de 7 jours pour la médiane.

- Les atteintes infectieuses sont donc retrouvées en association avec les atteintes gastroentérologiques (5 cas dont deux avec atteinte hématologique associée) et surtout avec l'atteinte hématologique de type aplasie ou neutropénie/agranulocytose (9 cas dont les deux de gastroentérologie). On dénombre ainsi 10 cas de chocs septiques au total dont 6 avec atteinte hématologique associée et 4 avec colite associée (dont 1 en commun avec les précédents).

- Les atteintes respiratoires sont principalement à type de pneumopathie interstitielle et de syndrome alvéolo-interstitiel (15/155), effet bien décrit avec le docétaxel, survenant dans des délais un peu plus importants (médiane à 17 jours [10-365]).

- Les atteintes cutanées concernent soit des réactions à type de syndrome pied-main-bouche sévère (toxidermie grade 4) ou des atteintes à type d'éruption bulleuse, Lyell ou Stevens Johnson que l'on retrouve dans 7 cas sur 13.

L'âge moyen des patients se situe autour de 55 ans pour les affections hémato, gastro, immuno et néoplasique (indication cancer du sein dans 70% des cas), autour de 60 ans pour les infections, les réactions cutanées et de 65 ans pour les affections respiratoires (indication cancer des poumons dans 50% des cas).

Tableau 10 : Caractéristiques des cas par indication pour la période de 1995 au 31/08/2016

Caractéristiques (nombre de cas sauf précision)	Indications								Total N = 155
	Sein N = 91	ORL N = 21	Poumon N = 22	Prostate N = 8	Sarcome N = 5	Gastrique N = 2	Ovaire N = 1	Inconnue N = 5	
Métastases	18	2	8	2	2	1	0	0	33
SOC - LLT^a principaux									
Blood	27	2	5	0	0	0	0	1	35
Aplasie	9	2	2					0	13
Neutropénie/agranulocytose	15	0	2					1	18
Immun	23	9	11	1	1	0	1	3	49
Hypersensibilité ^b	16	6	6	1	0		1	1	31
Choc anaphylactique	7	3	5		1		0	2	18
Néoplasie	17	2	1	0	1	0	0	0	21
Leucémie	16	1	1		1				19
Gastro-intestinal	10	5	1	1	0	0	0	0	17
Colite sévère ischémique /nécrosante	8	4	1	0					13
Peau et muqueuses	9	2	0	1	0	0	0	1	13
Syndrome de Stevens Johnson/ Lyell/ DRESS	5	0	0	1				1	7
Infection	7	2	1	0	0	0	0	0	10
Choc septique	7	2	1						10
Respiratoire	5	0	3	3	2	2	0	0	15
Pneumopathie interstitielle diffuse	5	0	2	3	0	2			12
Epanchement pleural	0	0	0	0	2	0			2
Détréresse respiratoire	0	0	1	0	à	0			1
Age :									
moy ± ET	54,9 ± 11,6	59 ± 14,7	57,8 ± 14,7	73,9 ± 5,9	56,8 ± 17,6	55,5 ± 6,3	69	58,6 ± 10,4	60,7 ± 12,0
med [min-max]	56,5 [27-81]	61,5 [22-87]	58 [27-83]	73 [67-84]	68 (37-71)	55,5 [51-60]		64 [45-69]	58 [26-85]
Genre, Femme	91	4	8	0	3	1	1	3	111
IMC : moy ± ET	27 ± 6,1	22,8 ± 11,1	27,8 ± 4,3	26 ± 5,6	31 ± 15,5	23			26,5 ± 6,9
med [min-max]	26 [18-46]	23 [16-31]	23 [19-57]	25 [21-34]	31 [20-42]				25 [16-57]
Anticancéreux avant	37	0	2	1	1	0	0	0	41
Anticancéreux associés^o									
Docetaxel seul	57	5	11	g ^h	2	0	0	3	86
+ -mab (Bevacizu/ Cetuxi / Trastuzu / Pertuzu)	22 ^c	1	0	0	0	1	0	0	24
+ -platine (carbo/ cis / oxa)	2 ^d	15	g ^e	0	0	0	1	1	27
+ 5-Fluorouracile / Gemcitabine	2	12	3	0	3	0	0	1	21
+ Cyclophosphamide	5 ^e	0	0	0	0	0	0	0	5
+ anthracyclines (Doxorubicine / Epirubicine)	3	1	0	0	0	1	0	0	5
+ autres (vinorelbine, etoposide)	1	0	1	1	0	0	0	0	3
Posologie (mg/m²)									
70 ou moins	7	1	3	2	0	1	0	0	14
71-80	15	11	10	0	1	1	1	1	40
90-100	33	0	0	2	1	0	0	0	36
?	36	9	9	4	3	0	0	4	65
G-CSF associé	15	1	0	0		1	0	0	17
Autres médicaments suspects^a	18	3	0	3	3	1	1	0	29
Corticoïdes	3	2		2	1	0	0		8
Antiemétiques / antiépileptiques	2	1				0	0		3
Antihormonaux (tamoxifène, anastro- et letrozole, estramustine)	10			1		0	0		11
gemcitabine	1					0	0		1
Antiinfectieux	2				2	0	1		5
morphine		1							1
AINS		1							1
acide zoledronique				1					1
omeprazole				1					1
trabectedine					1				1
facteurs de croissance						1			1
carbamazépine							1		1
Interaction médicamenteuse	2	2	0	0	0	0	0	1	5
aprépitant	1	1							2
ritonavir/ atazanavir	1	0						1	2
Cures									
Non renseigné	8	5	5	2	2	0	0	4	26
1	38	7	8	2	0	0	1	0	56
2	14	4	8	0	1	1	0	1	29
3	11	1	0	2	0	0	0	0	14
>3	20	4	1	2	2	1	0	0	30
^a : 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas									
^b : hypotension, érythème, malaise, bradycardie, désaturation, bronchospasme...									
^c dont 2 avec cyclophosphamide									
^d dont 2 avec un -mab									
^e dont 2 avec anthracyclines									
^f dont 12 avec 5-FU et 1 avec anthracycline									
^g dont 2 avec vinorelbine									
^h dont 1 avec vinorelbine									
^o 1 cas peut avoir plus d'un traitement associé donc somme > au nombre de cas									

Tableau 11 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la période de 1995 au 31/08/2016

Période 1												
Tableau clinique prédominant	SOC blood	SOC card	SOC gastro	SOC immun	SOC infect	SOC neopl	SOC nerv	SOC psych	SOC resp	SOC skin	SOC vasc	Total
SOC blood	17		7*		6		1**			4*		35
SOC card		8										8
SOC gastro			7									7
SOC immun				49								49
SOC infect			3		1							4
SOC neopl						21						21
SOC nerv							5					5
SOC psych								1				1
SOC resp									15			15
SOC skin										9		9
SOC vasc											1	1
Total	17	8	17	49	7	21	6	1	15	13	1	155
Age (ans)												
moy(+/-ET)	55,5 ± 12,8	70 ± 12,8	57,4 ± 13,2	56 ± 13	59,8 ± 17,9	54,7 ± 10,2	54,5 ± 16,9		65,5 ± 12,7	60 ± 12,6		57,2 ± 12,9
med [min-max]	58 [33-77]	63,5 [38-73]	57 [39-80]	56 [27-87]	64 [27-76]	55,5 [40-70]	61 [22-69]		60 64 [43-84]	61 [31-78]		48 58 [22-87]
Indications												155
sein	14	4	10	23	5	17	2	1	5	9	1	91
poumon	2	1	1	11	1	1	2		3			22
ORL	1		5	9	1	2	1			2		21
prostate		2	1	1					3	1		8
sarcome			1	1		1			2			5
ovaire				1								1
œsophage									1			1
gastrique									1			1
non précisé				3			1				1	5
1ere cure	12	1	8	19	5	0	4	0	1	5	1	56
Delai survenue (jours)												
moy(+/-ET)	4,6 ± 2,8	55 ± 130	6,3 ± 3,6	1,04 ± 0,14	5,7 ± 3,4	949 ± 689	8,8 ± 11,2		92,5 ± 154,5	9,3 ± 4,6		
med [min-max]	5,5 [1-11]	17,5 [4-365]	7 [1-16]	1 [<1-2]	7 [2-12]	730 [182-2555]	7,5 [2-30]		2 17 [10-365]	7,5 [6-21]		8
Posologie (mg/m²)												
<70	1	2	2	6	0	0	0	1	4	0	0	16
71-80	5	1	8	13	3	3	2	0	2	2	1	40
90-100	7	1	4	12	0	5	0	0	3	4	0	36
?	4	4	3	18	4	13	4	0	6	7	0	63

● Période du 01/09/2016 au 07/02/2017 (160 jours): 9 cas

● Période du 08/02/2017 au 03/04/2017 (55 jours) : 6 cas

L'analyse de la période 2 (9 cas) et la période 3 (6 cas) n'amène pas d'information complémentaire (tableaux 12 à 15).

Tableau 12 : Caractéristiques des cas par indication pour la période de 01/09/2017 à 07/02/2017

Caractéristiques	Indications	
	Sein	Total
	N = 9	N = 9
Métastases	2	2
SOC - LLT*		
Blood	6	6
Agranulocytose	1	1
Aplasie de la moelle osseuse fébrile	1	1
Infection	2	2
Choc septique	1	1
Gastrique	4	4
Colite	4	4
Age : moy ±ET	63,7 ± 7,9	63,7 ± 7,9
med [min-max]	62 [51-74]	62 [51-74]
Genre, Femme	9	9
IMC : moy ±ET	29,5± 10,5	29,5± 10,5
med [min-max]	28 [19-49]	28 [19-49]
Anticancéreux avant	2	2
Anticancéreux associés		0
Docetaxel seul	2	2
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	3	3
Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine	0	0
5-Fluorouracile / Gemcitabine	0	0
Cyclophosphamide	1	1
Etoposide	0	0
Doxorubicine / Epirubicine	0	0
Estramustine	0	0
Posologie (mg/m²)		
<70	0	0
71 - 80	1	1
90-100	4	4
?	1	1
G-CSF associé	0	0
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0
Cures		
Non renseigné	0	0
1	4	4
2	0	0
3	1	1
>3	1	1
* 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas		

Tableau 13 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la période de 01/09/2017 à 07/02/2017

Periode 2				
Tableau clinique predominant	SOC Inf	SOC gastro	SOC resp	Total
SOC blood	2	4		6
SOC resp			3	3
Total	2	4	3	9
Age (ans) moy(+/-ET) med [min-max]	60 ± 2,8 60 [58-62]	61,7 ± 9,9 61 [51-74]	69 ± 6,1 72 [62-72]	63,7 ± 7,9 62 [51-74]
Indications				
sein	2	4	3	9
1ere cure	1	3		4
Delai survenue (jours) moy(+/-ET) med [min-max]	7 ± 0 7 [7-7]	6,75 ± 5,5 5,5 [3-14]	1825 ± 2580 1825 [1- 3650]	461 ± 1288 7 [1-3650]
Posologie (mg/m²)				
<70	0	0	1	1
71-80	0	1	0	1
90-100	1	3	0	4
?	1	0	2	3

Tableau 14 : Caractéristiques des cas par indication pour la période de 07/02/2017 à 03/04/2017

Caractéristiques	Indications		
	Sein	Prostate	Total
	N = 3	N = 3	N = 6
Métastases	1	1	2
SOC - LLT*			
Blood	1	0	1
Pancytopénie	0	0	0
Aplasie	1	0	0
Neutropénie fébrile	0	0	0
Infection	1	0	1
Choc septique	1	0	1
Gastrique	0	1	1
Colite ischémique		1	1
Cardio	1	0	1
Metabolisme	0	2	2
Age : m±ET [min-max]	61 ± 18,1 59 [44 - 80]	68.3 ± 7.5 59 [49 - 74]	64,6 ± 13,0 64 [44-80]
Genre, Femme	3	0	3
IMC : moy ±ET med [min-max]	18± 1,5 18 [17-19]	29± 0 29 [29-29]	27± 9,5 29 [17-41]
Anticancéreux avant	1	0	0
Anticancéreux associés			
Docetaxel seul	0	1	1
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	1	0	1
Carboplatine / Cisplatine / Oxaliplatine	0	0	0
5-Fluorouracile / Gemcitabine	0	0	0
Cyclophosphamide	0	0	0
Etoposide	0	0	0
Doxorubicine / Epirubicine	2 ^a	0	2
Degarelix	0	2	2
Posologie (mg/m²)			
<70	1	1	2
71 - 80	1	0	1
90-100	0	0	0
?	1	2	3
G-CSF associé	0	0	0
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)	0	0	0
Interaction médicamenteuse	0	0	0
Cures			
Non renseigné	0	0	0
1	1	1	2
2	0	0	0
3	1	2	3
4	1	0	1

* 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas

^a + cyclophosphamide

Tableau 15 : Caractéristiques des cas selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la période de 07/02/2017 à 03/04/2017

Periode 3						
Tableau clinique prédominant	SOC inf	SOC card	SOC gastro	SOC metab	SOC resp	Total
SOC card		1				1
SOC blood	1					1
SOC gastro			1			1
SOC metab				2		2
SOC resp					1	1
Total	1	1	1	2	1	6
Age (ans) moy(+/-ET) med [min-max]	59	44	77	64	80	64,6 ± 13,0 64 [44-80]
Indications						
sein	1	1			1	3
prostate			1	2		3
1ere cure	1		1			2
Delai survenue (jours) moy(+/-ET) med [min-max]	13	150	8	?	20	47,5 ± 68,3 16,5 [8-150]
Posologie (mg/m²)						
<70	1	0	1	0	0	2
71-80	0	1	0	0	0	1
90-100	0	0	0	0	0	0
?	0	0	0	2	1	3

On peut donc retenir de cette analyse des cas « mise en jeu du pronostic vital », un profil d'effets plutôt attendu avec le docétaxel, avec en premier lieu des réactions d'hypersensibilité bien connues, imprévisibles ; des réactions hématologiques également bien connues, qui peuvent être surveillées et éventuellement prévenues, qui apparaissent comme un potentiel facteur favorisant/aggravant d'atteintes également bien décrites gastro-intestinales et infectieuses, les 3 pouvant être mêlées et conduisant à une sévérité clinique. La toxicité neurologique ne semble pas essentielle avec le docétaxel. Par contre, on note une toxicité respiratoire importante à type de syndrome alvéolo-interstitiel et une toxicité cutanée non négligeable à type d'éruption bulleuse. L'utilisation de docétaxel dans ces observations est souvent mentionnée seule. Néanmoins on trouve une association avec les -mab dans le cancer du sein en particulier pour 20% des cas, dont la moitié depuis 2014 et une association avec les sels de platine pour 13% des cas.

d) Incapacité/invalidité et évolution avec séquelle

Incapacité transitoire / sequelles

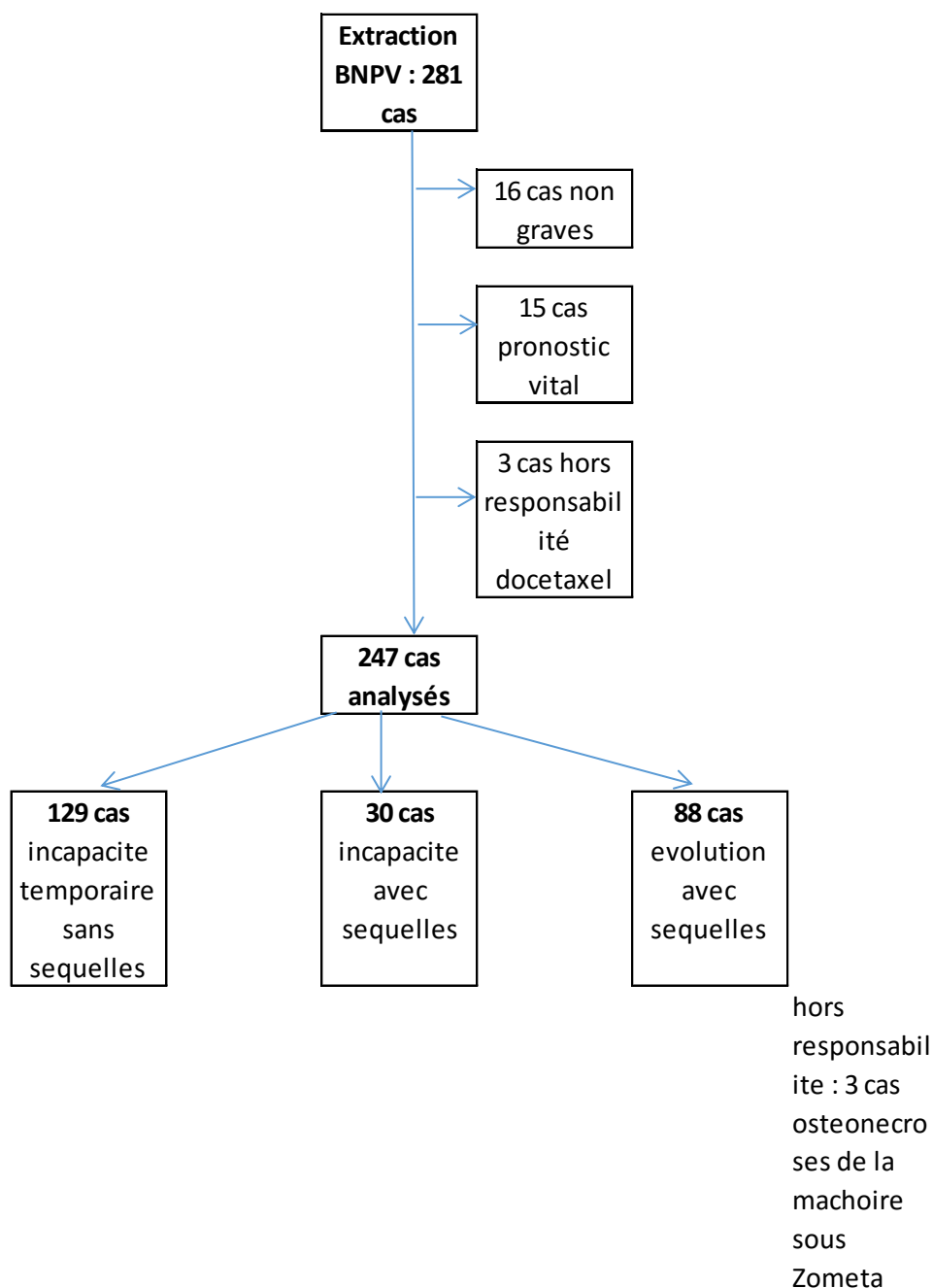


Figure 9 : Flow chart pour la sélection des cas d'incapacité temporaire à analyser

Incapacité transitoire avec évolution sans séquelles

- Période de 1995 au 31/08/2016 : 126 cas
 - Analyse en fonction du type d'effet indésirable :

De 1995 au 31/08/2016, on retrouve dans la base de données de pharmacovigilance 126 cas de patients dont les tableaux cliniques principaux sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Caractéristiques des cas d'incapacités temporaires selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la période de 1995 au 31/08/2016

Tableau clinique prédominant	SOC blood	SOC card	SOC nerv	SOC psych	SOC skin	SOC endoc	SOC genrl	SOC musc	SOC respi	SOC rein	Total
SOC blood	2		1								
SOC card		1									
SOC nerv			13								
SOC psych				1							
SOC skin			3		89						
SOC endoc						2					
SOC genrl							2				
SOC musc			4					5			
SOC respi									2		
SOC rein										1	
Total	2	1	21	1	89	2	2	5	2	1	126
Age (ans)											
moy (+/-ET)	52 (+/-7,1)		54,5 (+/-10,1)		56,0 (+/-9,8)	45,5 (+/-2,12)	54 (+/-12,7)	52 (+/-9,4)	55 (+/-5,7)		
med [min-max]	52 [47-57]	50	57 [33-71]	48	57 [28-75]	45,5 [44-47]	54 [45-63]	49 [40-63]	55 [51-59]	59	
Indications											
sein	2	1	18	1	85	2	2	5	2		
poumon			1		2						
ORL			1		1						
sarcome										1	
ovaire			1								
gastrique					1						
1ere cure	2	0	10	0	13	0	0	3	0	0	
Délai de survenue (jours)											
moy (+/-ET)	16,5 (+/-6,4)		62,3 (+/- 142)		25,4 (+/- 73,4)	135 (+/-21,2)					
med [min-max]	16,5 [12-21]	30	16 [1-510]	90	4,5 (2-300)	135 (120-150]	NA	NA	NA	NA	
Posologie (mg/m²)											
> 70					1						1
71-80	1		4		4		1				10
90-100		1	7		55			2			65
Non-renseignée	1		10	1	29	2	1	3	2	1	50

- La principale toxicité représentée (71 %) est **cutanée** avec environ ¾ d'alopecies (76 %) et 15 % de syndromes main-pied. La majorité des cas concerne des patientes traitées pour un cancer du sein, âgées en moyenne de 56,0 +/- 9,8 ans. Les délais de survenue sont rarement précisés et très variables (2 à 300 jours).

- Les atteintes **neurologiques** sont ensuite retrouvées (21 cas soit 17 %), majoritairement chez des patientes traitées pour un cancer du sein et âgées de 54,5 +/- 10,1 an en moyenne. Il s'agit majoritairement de neuropathies (14 cas) mais également de troubles dysesthésiques (3 cas). Une atteinte musculaire était associée dans 4 cas (douleurs musculaires), une atteinte cutanée dans 3 cas et une atteinte hématologique dans 1 cas. Le délai de survenue moyen était de 62,3 +/- 142 jours après la dernière cure. La moitié des cas sont observés dès la première cure

- Enfin, les atteintes **musculaires** (5 cas) représentées par des douleurs articulaires et/ou musculaires étaient retrouvées. Dans 3 cas, ces effets sont survenus après la 1^{ère} cure de docétaxel. Il s'agissait uniquement de patientes traitées pour un cancer du sein.

On retrouvait également des atteintes hématologiques (2 cas), endocriniennes (2 cas), générales à type d'œdèmes périphériques (2 cas), respiratoires (2 cas) puis cardiaque (1 cas) psychiatrique (1 cas) et rénale (1 cas).

o Analyse en fonction de l'indication

L'indication qui prédomine pour ces patients est l'indication **sein** avec 118 cas sur 126 (tableau 17). Sur ces 118 patients, 4 ont des métastases identifiées, 76 ont eu des anticancéreux avant, les anticancéreux associés (22 cas) étant le plus souvent les anticorps monoclonaux (bévacizumab, cétuximab, trastuzumab ou pertuzumab). Les posologies les plus rencontrées quand elles sont précisées (71 cas) sont à 100 mg/m². L'association GSF n'est retrouvée que dans 8 cas. Peu d'autres médicaments étaient suspectés en dehors de la chimiothérapie, lorsque c'était le cas (17 cas), il s'agissait majoritairement d'une hormonothérapie (tamoxifène, anastrozole et létrozole, estramustine ou exemestane). Ces effets sont survenus dès la première cure (28 cas sur 41 renseignés). L'IMC médian est à 25 (n=39/118).

En ce qui concerne les **autres indications** (8 cas : 3 cas de cancer du poumon, 2 cas de cancer ORL, 1 cas de cancer de l'ovaire, 1 sarcome et 1 cancer gastrique), on retrouve une association fréquente au sel de platine (6 cas) et au 5FU (3 cas). Il s'agissait majoritairement (5 cas sur 8) d'hommes, âgés en moyenne de 57,1 +/- 6,3 ans. Les posologies de docétaxel étaient inférieures ou égales à 80 mg/m². Ces effets sont apparus à partir de la 2^{ème} cure.

On peut retenir de l'analyse de ces cas qualifiés d'incapacités temporaires qu'il s'agit majoritairement d'alopecies, des syndromes main-pied et de symptômes de neuropathies. Ils sont le plus souvent liés à une toxicité cumulée, même si les délais de survenue sont rarement caractérisés. L'indication du cancer du sein prédomine, et donc une population féminine, et où le docétaxel est majoritairement utilisé seul.

Tableau 17 : Caractéristiques des cas d'incapacités temporaires par indication pour la période de 1995 au 31/08/2016

Caractéristiques (nombre de cas sauf précision)	Indications		
	Sein	Autres	Total
	N = 118	N = 8	N = 126
Métastases	4	2	4
SOC - LLT^a principaux			
Blood	3	0	3
Neutropénie/agranulocytose	3	0	
Nerveux	18	3	21
Neuropathie	12	2	
Dysesthésie	2	1	
Peau	88	4	92
Syndrome main/pied	14	2	
Alopécie	68	0	
Musculaire	9	0	9
Myalgie	9	0	
Age :			
moy ± ET	55,1 ± 9,8	57,1 ± 6,3	60,7 ± 12,0
med [min-max]	56,5 [28-75]	57,5 [48-68]	58 [26-85]
Genre, Femme	118	3	121
IMC :			
moy ± ET	25,1 ± 4,6	22,6 ± 4,2	24,8 ± 4,6
med [min-max]	25 [17-36]	24 [16-26]	25 [16-36]
Anticancéreux avant	76	0	76
Anticancéreux associés^o			0
Docetaxel seul	95	1	96
+ -mab (Bevacizu/ Cetuxi / Trastuzu / Pertuzu)	16	0	16
+ -platine (carbo/ cis / oxa)	4 ^b	6 ^d	10
+ 5-Fluorouracile / Gemcitabine	1	4 ^e	5
+ Cyclophosphamide	5 ^c	0	5
+ anthracyclines (Doxorubicine / Epirubicine)	2	0	2
Posologie (mg/m²)			
70 ou moins	0	1	1
71-80	6	4	10
90-100	65	0	65
?	47	3	50
G-CSF associé	8	0	8
Autres médicaments suspects^a	17	2	19
Corticoïdes	3	1	4
Antiemétiques / anxiolytiques	2	1	3
Antihormonaux (tamoxifen, anastro- et letrozole, estramustine)	14	0	14
Facteurs de croissance	2	0	2
Cures			0
Non renseigné	77	3	80
1	28	0	28
2	6	2	8
3	1	2	3
> 3	6	1	7
^a : 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas			
^b : dont 3 avec -mab			
^c : dont 2 avec une anthracycline			
^d : dont 3 avec une 5 FU			
^e : dont 2 avec -platine /gemcitabine			

- Période du 01/09/2016 au 07/02/2017 : 3 cas

L'analyse de la période 2 (3 cas) n'amène pas d'information complémentaire (tableaux 18 et 19).

Tableau 18 : Caractéristiques des cas d'incapacités temporaires selon le tableau clinique (SOC prédominant) pour la période de 01/09/2016 au 07/02/2017

Tableau clinique prédominant	SOC Blood	SOC ear	SOC cardio
SOC blood	1		
SOC eye		1	
SOC cardio			1
Total	1	1	1
Age (ans) moy (+/-ET) med [min-max]	55	67	41
Indications			
sein		1	1
poumon	1		
1ere cure	1	1	1
Délai de survenue (jours) moy (+/-ET) med [min-max]	22	NA	150
Posologie (mg/m²)			
> 70			
71-80			
90-100			
Non-renseignée	1	1	1

Tableau 19 : Caractéristiques cas d'incapacités temporaires selon l'indication pour la période du 01/09/2016 au 07/02/2017

Caractéristiques	Indications		
	Sein	Autre	Total
	N = 2	N = 1	N = 3
Métastases	0	1	1
SOC - LLT principaux*			
Eye	1	0	1
Ear	1	0	1
Cardio	1	0	1
Blood	0	1	1
Age : moy ±ET med [min-max]	54 ± 18,4 54 [41-67]	55	54,3 ± 13,0 55 [41-67]
Genre, Femme	2	1	3
Anticancéreux avant	2	1	3
Anticancéreux associés	1	0	1
Docetaxel seul	1	1	2
Bevacizumab / Cetuximab / Trastuzumab / Pertuzumab	1	0	1
Posologie			
<70	0	0	0
71 - 80	0	0	0
90-100	0	0	0
?	2	1	3
G-CSF associé	0	0	0
Autres médicaments suspects (non-anticancéreux)			
Corticoïdes	0	1	1
Antiémétiques / anxiolytiques	0	1	1
Cures			
Non renseigné	0	0	0
1	2	1	3
2	0	0	0
3	0	0	0
>3	0	0	0

- **Périodes du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 0 cas**

Evolution avec séquelles (118 cas)

En termes de période, au total 114 cas ont été identifiés en période 1 (97%), un cas sur la période 2 (0,5%) et trois cas en période 3 (2,5%). Dans ce contexte, seule une analyse détaillée de la période 1 a été effectuée.

- **Période de 1995 au 31/08/2016 : 114 cas**
 - Analyse en fonction du type d'effet indésirable

De 1995 au 31/08/2016, on retrouve dans la base de données de pharmacovigilance 114 cas de patients dont les tableaux cliniques principaux sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20. Caractéristiques des cas « séquelles » selon le type d'effet indésirable observé (période 1)

		SOC PRINCIPAL													
Tableau clinique prédominant	SOC Blood	SOC Card	SOC Gastro	SOC Immun	SOC Infect	SOC Nerv	SOC Resp	SOC Skin	SOC Vasc	SOC Hép	SOC genrl	SOC Musc	SOC Rein	Total	
SOC Blood	1		3			1		3						1	9
SOC Card		8													8
SOC Gastro		1	2												3
SOC Immun				1											1
SOC Infect					2			1							3
SOC Nerv						8		1							9
SOC Resp							8								8
SOC Skin						2		46				1			49
SOC Vasc									15						16
SOC Hép										1					1
SOC genrl											2				2
SOC Musc												2			2
SOC Rein													3		3
Total	1	9	5	1	2	11	9	51	15	1	2	3	4	114	
Age (ans)															
moy (+/- ET)		64,3 (6,9)	54,2 (7,9)		58 (17,0)	56 (9)	59,3 (9,9)	55,7 (8,5)	60 (7,3)		69 (8,5)	43,7 (12,8)	58,3 (12,31)	57,1 (9,7)	
med [min-max]		25 64,5 [55-78]	51 [46-64]		56 58 [46-70]	57 [41-70]	59 [48-73]	57 [38-77]	60 [47-71]		72 69 [63-75]	50 [29-52]	58,5 [43-73]	58 (25-78)	
Indications (dont méta)															
Sein	0	5 1 (1)		0	1 6 (1)		2 44 (3)		13	1	1	3	0		77
Poumon	0 2 (1)		1	0	0	0 2 (1)		1	0	0	0	0	0		6
ORL	0	0	3	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	4	11
Prostate	0	0	0	0	1	1 2 (1)		1	1	0 1 (1)		0	0		7
Ovaire	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		1
NC	1	2	0	1	0	2	3	3	0	0	0	0	0		12
Total	1	9	5	1	2	11	9	51	15	1	2	3	4	114	
1ère cure	1	2	4	0	1	3	0	18	1	0	1	0	1	32	
Posologie (mg/m2)															
70 ou moins		1						1			1				3
71-80		1	3			2	2	1	1					2	12
85								1							1
90-100		2				5		12	12			2			33
>100								2							2
?	1	5	2	1	2	4	7	34	2	1	1	1	2		63
Délai de survenue (j)															
		372,6 (736,4)	11,4 (10,6)			9,3 (6,7)	31 (25)	6,4 (7,2)	75,1 (61,6)		6 (6,4)	20 (14,1)	11 (8,7)	87,9 (313,6)	
		5 13,5 [1-1740]	7 [4-30]		1	11 [2-15]	24,6 [8-60]	3 [1-25]	61,6 [1-180]		6 [1-10]	20 [10-30]	7 [5-21]	9,5 [1-1740]	

Le tableau clinique le plus représenté dans la période 1 concerne **la peau (47%)** et est caractérisé notamment par des alopecies persistantes (57%) et dans une moindre mesure des syndromes mains-pieds (19%). La majorité des cas sont décrits chez des patientes traitées pour un cancer du sein (29 alopecies sur 31 et la totalité des syndromes mains-pieds). Les syndromes mains-pieds surviennent généralement dans les jours suivant l'administration de la première cure. Les délais pour les alopecies sont peu connus. Deux cas d'hyperpigmentation cutanée sont également décrits (dont un associé à une éruption bulleuse), ainsi que trois réactions d'hypersensibilité.

Le deuxième tableau le plus représenté est le **tableau vasculaire (14%)** avec notamment une série de 13 cas (81%) de lymphœdèmes associés à une sclérodermie. Ces cas surviennent dans des délais variables en termes de cures.

Vient ensuite le **tableau neurologie (11%)** caractérisé par des neuropathies et paresthésies le plus souvent isolées survenant une à deux semaines après la cure de chimiothérapie.

Les atteintes **hématologiques** sont présentes chez 8% des patients, avec la survenue d'aplasie ou d'atteintes de la lignée blanche, la plupart du temps associées à d'autres symptômes (8/9 cas), ou qui accompagnent des atteintes gastro-entérologiques (3 colites/8 cas) ou cutanées (4/35 cas). Les délais de survenue sont courts, de l'ordre d'une semaine, comme attendu.

Les **effets cardiaques** sont également décrits chez 8% des patients : nous retrouvons notamment 2 fibrillations atriales, 2 tableaux d'insuffisance cardiaque, 1 trouble de la conduction (BAV), 2 troubles du rythme (TCSV) et un infarctus du myocarde.

Les **atteintes gastro-entérologiques**, outre les 3 cas de colites associées à une atteinte hématologique, sont une diarrhée, une constipation et une ulcération de la muqueuse buccale (n=3).

Sur les 9 cas d'atteintes **respiratoires**, 8 sont des atteintes isolées, dont 4 fibroses pulmonaires et 2 pneumopathies interstitielles diffuses. Là encore les délais de survenue sont attendus, de l'ordre de quelques semaines.

L'âge moyen des atteintes est autour de 54-55 ans pour les affections gastro et cutanées, autour de 58-59 ans pour les affections neuro, infectio et autour de 64 ans pour les affections cardiologiques. La moyenne d'âge est de 57,1 ans (ET=9,7).

- Analyse en fonction de l'indication

L'indication qui prédomine pour ces patients, quel que soit l'affection présentée est le cancer du sein (77/114) (tableau 21). Tous ces cas concernent des femmes, âgées en moyenne de 56,1 ans (ET 9,2). Sur ces 77 patientes, 7 ont des métastases identifiées, 42 ont reçu des anticancéreux avant. Les anticancéreux associés étant le plus souvent les -mab et en particulier le trastuzumab. Les posologies les plus rencontrées quand elles sont précisées sont à 100mg/m². L'association GSF n'est retrouvée que dans 3 cas sur les 77. Les médicaments hors chimio suspectés le plus souvent avec le docétaxel sont l'hormonothérapie (tamoxifène, anastrozole et létrozole...). L'IMC médian est à 28, soit un surpoids (n= 44/77).

Les autres indications sont moins représentées avec 10 cancers ORL (aucun métastatique), 7 cancers du poumon (dont 3 métastatiques), 7 cancers de la prostate (dont 2 métastatiques), un cancer de l'ovaire non métastasé et 12 cancers de nature inconnue (dont un métastatique). La seule particularité notable en termes de nature d'effets indésirables selon l'indication est la présence des 3 colites dans la seule indication ORL. Trois des quatre insuffisances rénales sont également décrites chez des patients traités pour un cancer ORL. Dans cette indication les posologies en docétaxel sont parmi les plus basses, lorsque l'information est précisée (6 cas à 71-80 mg/m² et 4 posologies inconnues), et le docétaxel était associé systématiquement à un sel de platine, avec ou sans 5FU.

On retrouve dans deux observations une interaction médicamenteuse entre docétaxel et aprépitant ayant pu expliquer une augmentation de concentration plasmatique en docétaxel (un cas de syndrome main pied, et un cas de cardiotoxicité/troubles digestifs).

La plupart de ces effets indésirables sont observés à la première cure (n=33 sur les 67 dossiers dans lesquels l'information est présente). Le délai de survenue moyen après la cure dépend du type d'atteinte avec des délais courts (de l'ordre de la journée) pour les atteintes cutanées d'hypersensibilité, et des délais plus longs pour les autres atteintes de quelques jours pour les atteintes hémato, gastro et neurologiques et plus longues pour les atteintes cardiaques et vasculaires.

On peut donc retenir de cette analyse par gravité des cas « séquelles » un profil d'effets plutôt attendu avec le docétaxel avec en premier lieu, en terme de fréquence, une large proportion de cas d'alopécie persistantes à distance de l'arrêt du docétaxel, décrits surtout dans le cancer du sein, des syndromes mains-pieds, des lymphœdèmes/sclérodermie.

Les toxicités cardiaque, neurologique et respiratoire sont également présentes, mais dans une moindre mesure.

L'utilisation du docétaxel dans ces observations est souvent mentionnée seule (71/114, 62%). On observe une association avec les -mab exclusivement dans le cancer du sein dans 16% de ces cas : parmi ceux-ci, un seul cas (une extravasation) survenait après 2015.

Tableau 21 : Caractéristiques des cas « séquelles » selon l'indication du docétaxel (période 1).

Caractéristiques (nombre de cas sauf précision)	Indications						Total
	Sein	ORL	Poumon	Prostate	Ovaire	Inconnue	
	77	10	7	7	1	12	114
Métastases	5	0	3	2	0	1	11
SOC - LLT³ principaux							
Blood							9
Aplasie		1	1				2
Leuco/Neutropénie/agranulocytose	3	2		1		1	7
Card							9
Cardiomyopathie dilatée	1						1
Oedème aigu du poumon	1						1
Décompensation cardiaque	1						1
BAV	1						1
FA + hypokaliémie			1				1
FA + IC	1						1
IDM			1				1
Tachycardie supraventriculaire						2	2
Musc							3
Douleurs articulaires/ musculaires/ osseuses	3						3
Nerv							12
Neuropathie	4					1	5
Paresthésies	3			1		1	5
Crise épileptique		1					1
Leucoencéphalopathie		1					1
Gastro-intestinal							6
Diarrhées			1				1
Constipation			1				1
Colite sévère ischémique /nécrosante		3					3
Ulcération muqueuse buccale	1						1
Skin							54
Brûlure						1	1
Douleur/ perte de l'ongle						1	1
Alopécie	29				1	1	31
Extravasation	1						1
Photosensibilité/Ulcération cutanée		1					1
Onycholyse	1						1
Hyperpigmentation **	2						2
Oedème/gingivite	1						1
Erythrodermie	1		1				2
Eruption cutanée +/- oedème	2			1			3
Syndrome Main - Pied	10						10
Infection							3
Kératite herpétique				1			1
Conjonctivite purulente/ kératite		1					1
Réactivation hépatite B	1						1
Respiratoire							9
Pneumopathie interstitielle diffuse *	1			1			2
Epanchement pleural						1	1
Fibrose pulmonaire****	1		2			1	4
Dyspnée/OP						1	1
Péricardite constrictive/dyspnée				1			1
Vasculaire							16
Lymphoedème***	13						13
Thrombose artérielle		1					1
IC						1	1
Trouble vasculaire cérébral				1			1
TOTAL	82	11	8	7	1	12	121

Age (ans)	56,1 (9,2)	58,3 (8,2)	58,7 (7,9)	68,1 (8,7)	52	55,1 (12,3)	57,1 (9,7)
moyenne (ET) med [min-max]	57 [29-78]	58,5 [43-73]	60 [49-70]	70 [49-75]		56 [25-74]	58 (25-78)
Genre, Femme	76	0	1	7	1	9	94
IMC	28,3 (5,4)	23,4 (2,3)	22,8 (2,9)	28,5 (0,7)		21,5 (3,9)	26,3 (5,3)
	28 (18-41)	23 (21-27)	24 (19-25)	29 (28-29)		21 (17-27)	27 (17-41)
Anticancéreux avant	42	0	0	0	0	2	44
Anticancéreux associés°							
Docetaxel seul	54	0	3	6	0	8	71
+ -mab (Bevacizu/ Cetuxi / Trastuzu / Pertuzu)	12	0	0	0	0	0	12
+ -platine (carbo/ cis / oxa)	0	1	2	0	1	1	5
+ -platine / 5-FU	0	9	1	0	0	1	11
+ 5-Fluorouracile / Gemcitabine	0	0	0	0	0	0	0
+ Cyclophosphamide	2	0	0	0	0	0	2
+ Cyclophosphamide/ doxo	2	0	0	0	0	0	2
+ gemcitabine	1	0	0	0	0	0	1
+ anthracyclines (Doxorubicine / Epirubicine)	5	0	0	0	0	0	5
+ autres (vinorelbine)	0	0	1	1	0	0	2
+ ttt associé non précisé	1	0	0	0	0	0	1
NC	0	0	0	0	0	2	2
Posologie (mg/m2)							
70 ou moins	1	0	1	1	0	0	3
71-80	2	6	2	2	0	0	12
85	1	0	0	0	0	0	1
90-100	32	0	0	0	0	2	34
>100	0	0	0	0	0	1	1
?	41	4	4	4	1	9	63
G-CSF associé	3	1	1	0	0	1	5
Autres médicaments suspects^a							
Corticoïdes	0	0	2	1	0	2	5
Antiémétiques / anxiolytiques	1	0	2	1	0	2	6
Anti-hormonaux (tamoxifen, anastro- et letrozole, exemestane)	16	0	0	0	0	2	18
Biphosphonates	0	0	0	0	0	1	1
IPP	0	0	0	0	0	1	1
AINS	0	0	0	1	0	0	1
Anti-histaminique	0	0	1	0	0	0	1
Benzodiazépines / antidépresseurs	2	0	0	0	0	0	2
NRL	1	0	0	0	0	0	1
Antirétroviraux	1	0	0	0	0	0	1
Immunosuppresseur	0	0	1	0	0	0	1
Morphine	0	0	1	0	0	0	1
Interaction médicamenteuse							
aprépitant	1	0	1	0	0	0	2
ritonavir/ atazanavir	1	0	0	0	0	0	1
Délai de survenue (jours)	165,3 (433,8)	7,8 (6,1)	21,3 (23,8)	7,4 (6,5)		6,2 (9,4)	87,9 (313,6)
moyenne (ET) med [min-max]	19,5 [1-1740]	5,5 [2-21]	9 [1-60]	7 [1-15]		2,5 [1-25]	9,5 [1-1740]
Cures							
Non renseigné	37	1	1	4	0	4	47
1	17	5	5	0	1	5	33
2	9	1	0	2	0	1	13
3	8	2	0	0	0	1	11
>3	6	1	1	1	0	1	10
^a 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas							
* dans K du sein : 1 cas avec fibrose pulmonaire							
** dans K du sein : 1 cas associé à une éruption bulleuse et 1 à SMP							
*** tous associés à une sclérodémie							
**** dans indic NC avec épanchement pleural							

- Période du 01/09/2016 au 07/02/2017 : 1 cas

L'analyse de la période 2 (1 cas) n'amène pas d'information complémentaire (tableaux 22 et 23).

Tableau 22. Caractéristiques des cas « séquelles » selon le type d'effet indésirable observé (période 2).

	SOC Nerv
SOC Skin	1
Total	1
Age (ans)	
moy (+/- ET)	
med [min-max]	51
Indications	
(dont méta)	0
Sein	1
Poumon	0
ORL	0
Prostate	0
Sarcome	0
Ovaire	0
Œsophage	0
Gastrique	0
NC	0
Total	1
Posologie (mg/m2)	
70 ou moins	
71-80	
85	
90-100	
>100	
?	1
1ère cure	1
Délai de survenue (j)	

Tableau 23. Caractéristiques des cas « séquelles » selon l'indication du docétaxel (période 2).

Caractéristiques (nombre de cas sauf précision)	Indications
	Sein
	1
Métastases	0
SOC - LLT^a principaux	
Nerv	
Neuropathie périphérique	1
TOTAL	1
Age (ans)	51
Genre, Femme	1
Anticancéreux avant	1
Anticancéreux associés^o	
Docetaxel seul	1
Posologie (mg/m2)	
70 ou moins	0
71-80	0
85	0
90-100	0
?	1
G-CSF associé	0
Autres médicaments suspects^a	0
Interaction médicamenteuse	
aprèpitant	1
Délai de survenue (jours)	.
Cures	
Non renseigné	0
1	1
2	0
3	0
>3	0
^a 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas	

- Période du 08/02/2017 au 03/04/2017 : 3 cas

L'analyse de la période 3 (3 cas) n'amène pas d'information complémentaire (tableaux 24 et 25).

Tableau 24. Caractéristiques des cas « séquelles » selon le type d'effet indésirable observé (période 3).

	SOC Gastro	SOC Nerv	Total
SOC Blood			1
SOC Gastro			1
SOC Infect	1		
SOC Nerv		1	1
SOC Skin	1		
Total	2	1	3
Age (ans)			
moy (ET)	61,5 (6,4)		54 (13,7)
med [min-max]	61,5 [57-66]		39 57 [39-66]
Indications (dont méta)			
Sein	1	0	
Poumon	1 (1)	0	
ORL	0	0	
Prostate	0	0	
Sarcome	0	0	
Ovaire	0	0	
Œsophage	0	0	
Gastrique	0	1 (1)	
NC	0	0	
Total	2	1	1
Posologie (mg/m2)			
70 ou moins		1	
71-80	1		
85			
90-100	1		
>100			
?			
1ère cure	2		
Délai de survenue (j)	2	9	

Tableau 25 : Caractéristiques des cas « séquelles » selon l'indication du docétaxel (période 3).

Caractéristiques (nombre de cas sauf précision)	Indications			
	Sein	Poumon	Gastrique	Total
	1	1	1	3
Métastases	0	1	1	2
SOC - LLT^a principaux				
Skin				
Syndrome Main Pied	1			1
Nerv				
AVC ischémique			1	1
Infectio				
Péritonite		1		1
Gastro-intestinal				
Occlusion de l'intestin grêle/ Rectorragies/ diarrhées	1	1		1
TOTAL	2	2	1	5
Age (ans)	57	66	39	
moyenne (ET) med [min-max]				
Genre, Femme	1	0	0	1
Anticancéreux avant	0	1	0	
Anticancéreux associés^o				
Docetaxel seul	1	1	0	
+ cisplatine + 5FU	0	0	1	
Posologie (mg/m2)				
70 ou moins	0	0	1	1
71-80	0	1	0	1
85	0	0	0	0
90-100	1	0	0	1
?	0	0	0	0
G-CSF associé	0	0	0	
Autres médicaments suspects^a				
méthylprednisolone	0	1	0	
morphine	0	1	0	
EPO	0	0	1	
Interaction médicamenteuse				
aprépitant	0	0	0	
Délai de survenue (jours)		2	9	
moyenne (ET) med [min-max]				
Cures				
Non renseigné	0	0	0	
1	1	1	0	
2	0	0	0	
3	0	0	0	
>3	0	0	1	
^a 1 cas peut avoir plusieurs EI donc somme > au nombre de cas				

3. Analyse comparative avec le paclitaxel sur les cas graves « décès » :

En raison du report des prescriptions de docétaxel vers paclitaxel dans certaines équipes depuis 2011, nous avons regardé l'évolution du profil de déclarations des effets indésirables « graves » du paclitaxel en comparaison avec celui du docétaxel. L'analyse détaillée des cas « graves » avec le paclitaxel est présentée par ailleurs dans le cadre d'un rapport d'enquête indépendant de celui-ci.

Comme le montre très clairement les figures 10 et 11, l'augmentation du nombre de cas « graves » déclarés est commune au docétaxel et au paclitaxel, orientant la discussion plutôt sur le risque associé aux taxanes en général. Le paclitaxel semble conduire à plus de décès (analyse détaillée dans le rapport paclitaxel).

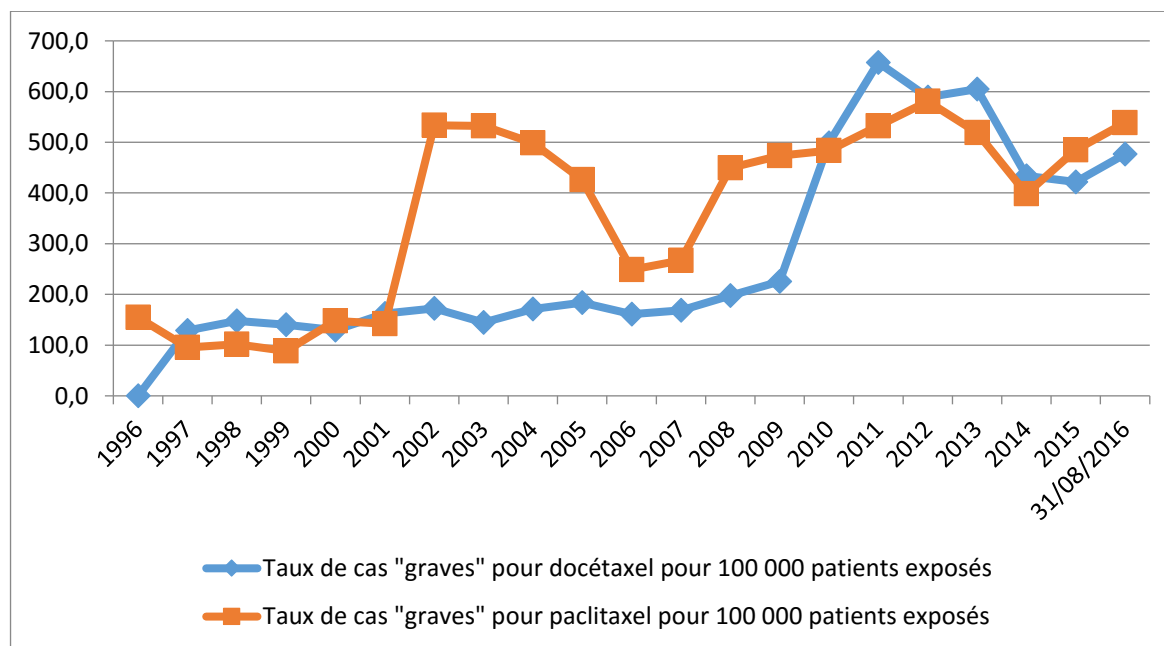


Figure 10 : évolution au cours des années du nombre de déclarations d'effets indésirables « graves » dans la BNPV pour le docétaxel et le paclitaxel rapporté au nombre estimé de patients exposés.

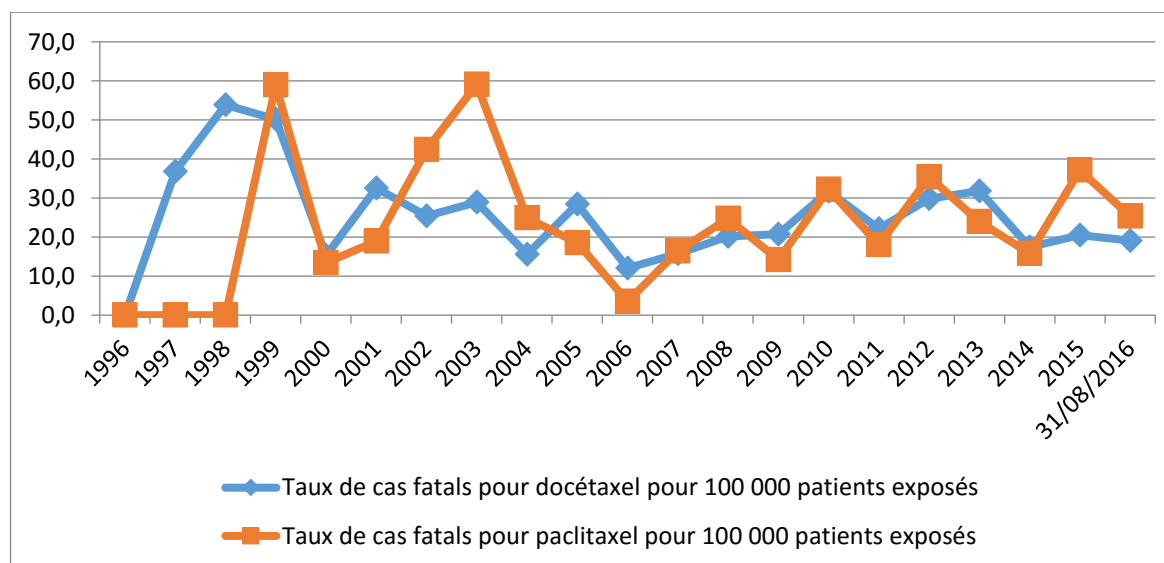


Figure 11 : évolution au cours des années du nombre de déclarations d'effets indésirables ayant entraîné le décès dans la BNPV pour le docétaxel et le paclitaxel rapporté au nombre estimé de patients exposés.

IV/ Discussion des résultats

Le nombre de patients exposés au docétaxel diminue depuis 2010, de manière concomitante à l'arrivée des génériques sur le marché, à la formulation à 1 flacon et à l'obtention de la dernière AMM (association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, SMR insuffisant, avis de la HAS du 18/02/2015).

L'analyse des effets indésirables déclarés avec docétaxel dans la BNPV depuis sa commercialisation montre bien une évolution des déclarations au cours du temps qui correspond dans un premier temps à la montée en charge de l'utilisation jusqu'en 2009 (178 cas) puis une augmentation nette est observée en 2010 (307 cas) avec un pic en 2011 (395 cas). Ce pic avait amené à des investigations complémentaires en France et en Europe. Ensuite, on observe une décroissance du nombre de déclarations pour atteindre un niveau deux fois supérieur à celui de 2009, stable jusqu'en 2015 où une nouvelle augmentation est observée.

La plupart des cas concernaient des femmes (75%). L'âge moyen était de $56,7 \pm 11,9$ ans [min 9 ans – max 99 ans]. L'IMC moyen était à 29, médian à 26 (surpoids des patients). Cependant, on ne peut pas exclure un biais de notifications, l'IMC étant potentiellement plus souvent précisé quand les patients sont en surpoids ou obèses.

En termes de clinique, les effets indésirables étaient distribués sur la période 1995-03/04/2017 comme suit :

- effets indésirables cutanés (26%)
- troubles généraux : malaises, asthénie, fièvre, douleur, œdème, inflammation des muqueuses buccales... (12%)
- affections gastro-intestinales (11%)
- affections hématologiques (10%)
- affections respiratoires (7%)
- affections musculo-squelettiques (6%)
- affections du système nerveux (5%)
- infections (4%)
- affections vasculaires (3%)
- affections du système immunitaire (3%)
- affections cardiaques (2%)

Si on regarde plus précisément, nous observons pour toutes les toxicités dose/dépendantes, c'est à dire la toxicité gastro-intestinale (qui a fait l'objet de l'ouverture d'enquête du 24/10/2016) mais également la toxicité cutanée, neurologique et hématologique, un pic de déclarations en 2011-2012 avec une décroissance ensuite et un nouveau pic à partir de 2015. Les cas restent peu fréquents (moins de 1 cas d'affection gastro-intestinale par an pour 179 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'affection hématologique par an pour 296 patients exposés au docétaxel ; moins de 1 cas d'infection par an pour 476 patients exposés au docétaxel). Le même constat est fait pour les toxicités indirectement dose/dépendantes (troubles généraux, infections, atteintes musculo-squelettiques) avec un pic de déclarations en 2011-2012 puis en 2015, parallèlement aux pics observés sur les effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques.

L'évolution des déclarations des effets non dose-dépendants est différente, avec des pics à différents moments de la commercialisation (en 1998, en 2002/2004, en 2006, en 2011). On observe néanmoins, pour la toxicité cardiaque et rénale (sur des faibles effectifs), une augmentation des déclarations depuis 2015 qu'il nous semble important de relever, puisque ces deux toxicités ne sont pas ou peu décrites avec le docétaxel, suggérant une toxicité potentialisée ou induite par un médicament concomitant.

Par ailleurs, l'analyse comparée du nombre de déclarations d'effets indésirables « graves » dans la BNPV entre docétaxel et paclitaxel montre une évolution relativement parallèle à partir de 2010 avec un pic en 2011-2012 et une augmentation à partir de 2015, suggérant donc un problème non pas du docétaxel seul, mais des taxanes en général. De même, lorsqu'on compare l'évolution des décès au fil du temps, les courbes sont strictement parallèles depuis 2006 avec par contre un pic en 2015 pour le paclitaxel qu'on n'observe pas pour le docétaxel.

Ces résultats nous amènent à penser que l'augmentation des déclarations d'effets indésirables « graves » ou de décès depuis 2010 :

- ne concerne pas seulement le docétaxel mais les taxanes en général
- concerne plutôt les toxicités dose-dépendantes, suggérant un problème d'intensité d'exposition. Le changement de formulation en 2010 avait été évoqué pour expliquer le pic de 2011-2012 mais il y a, en 2015, un évènement, (à déterminer) qui conduit à observer une potentialisation des toxicités dose-dépendantes directes ou indirectes.

Par évènement, on entend en particulier, une modification des protocoles de prise en charge des patients (associations médicamenteuses notamment) ou une inclusion des patients différente, sur des critères ayant évolué depuis ces 5 dernières années ... L'arrivée des génériques pour le moment n'apparaît pas comme une hypothèse évidente.

Si on détaille par gravité, on retient :

- **Décès (140 cas)**

Les effets indésirables fatals les plus fréquents étaient : respiratoires (36,4%), hématologiques (32,1%), infectieux (18,6%) ou gastro-intestinaux (17,1%). Les délais de survenue étaient en moyenne inférieurs à 11 jours. Le décès survenait plus souvent après la 1^{ère} cure de docétaxel. Les affections respiratoires et hématologiques étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du poumon. Les infections ou les affections gastro-intestinales étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du sein. La plupart des cas fatals de cancer du sein n'avaient pas de métastases (67,2%) et avaient reçu le docétaxel en monothérapie (58,2%) ou associé à un anticorps monoclonal (19,4%). Parmi les cas de cancer du sein décédés, 17 ont reçu une dose de docétaxel inférieure ou égale à 80 mg/m² et 18 une dose supérieure. Le G-CSF était rarement mentionné dans les cas de décès. D'autres médicaments étaient suspects, notamment les inhibiteurs du CYP3A4 (peu de cas).

- **Mise en jeu du pronostic vital (155 cas)**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : immunologiques (31,6%) à type d'hypersensibilité (hypotension, érythème, malaise, bradycardie, désaturation, bronchospasme...) et de choc anaphylactique, hématologiques (22,6%) et les néoplasies (13,5%). Excepté pour les néoplasies, les délais de survenue étaient en moyenne inférieurs à 7 jours. Les effets indésirables survenaient plus souvent après la 1^{ère} cure de docétaxel. Les affections immunologiques, hématologiques et les néoplasies étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du sein. La plupart des cas de cancer du sein n'avaient pas de métastases (80,2%) et avaient reçu le docétaxel en monothérapie (62,6%) ou associé à un anticorps monoclonal (22,1%). Parmi les cas de cancer du sein avec mise en jeu du pronostic vital, 22 ont reçu une dose de docétaxel inférieure ou égale à 80 mg/m² et 33 une dose supérieure. Le G-CSF était rarement mentionné dans les cas. D'autres médicaments étaient suspects, notamment les inhibiteurs du CYP3A4 et les antihormonaux et les corticoïdes (peu de cas)

- **Incapacité transitoire avec évolution sans séquelles (126 cas)**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : cutanés (70,6%), notamment l'alopecie et les syndromes mains-pieds et neurologiques avec des neuropathies (16,7%). Les délais de survenue étaient en moyenne supérieurs à 16 jours. Les affections cutanées et neurologiques étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du sein. La plupart des cas de cancer du sein n'avaient pas de métastases (96,6%) et avaient reçu le docétaxel en monothérapie (80,5 %) ou associé à un anticorps monoclonal (13,6 %). Parmi les cas de cancer du sein avec incapacités transitoires, 6 ont reçu une dose de docétaxel inférieure ou égale à 80 mg/m² et 65 une dose supérieure. Le G-CSF était rarement mentionné dans les cas. D'autres médicaments étaient suspects, notamment les antihormonaux.

- **Evolution avec séquelles (114 cas)**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : cutanés (47,4%), notamment l'alopecie, les syndromes mains-pieds et les vasculaires avec des lymphœdèmes associés à une sclérodermie (14%). Les délais de survenue étaient généralement et en moyenne supérieurs à 1 semaine. Les

affections cutanées et vasculaires étaient plus fréquentes chez les patients atteints de cancer du sein. La plupart des cas de cancer du sein n'avaient pas de métastases (93,5%) et avaient reçu le docétaxel en monothérapie (70,1%) ou associé à un anticorps monoclonal (15,6%). Parmi les cas de cancer du sein avec séquelles, 3 ont reçu une dose de docétaxel inférieure ou égale à 80 mg/m² et 33 une dose supérieure. Le G-CSF était rarement mentionné dans les cas. D'autres médicaments étaient suspects, notamment les antihormonaux.

La population concernée par ces effets indésirables graves analysés est pour la moitié, suivie pour un cancer du sein (parmi laquelle 1/5^{ème} seulement pour un cancer du sein métastatique). L'exposition à d'autres anti-cancéreux antérieurement concerne un tiers des patients et le docétaxel est souvent utilisé seul (entre 60 et 80% des cas). Dans ces observations, on relève peu d'association, que ce soit en préventif ou en curatif avec le GCSF. Les effets indésirables étaient différents selon le type de gravité (décès, mise en jeu du pronostic vital, incapacité transitoire ou évolution avec séquelles). Les décès ou les effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital surviennent souvent en moins de 11 jours et après la 1^{ère} cure. Les effets indésirables à court terme sont plutôt respiratoires, hématologiques, infectieux ou gastro-intestinaux. Les effets indésirables survenant à long terme sont plutôt les néoplasies, les alopecies, les neuropathies ou les lymphœdèmes associés à une sclérodémie.

Le profil des effets indésirables est conforme à celui décrit avec le docétaxel, de même que la population concernée.

Dans les associations d'anti-cancéreux, lorsque celle-ci est mentionnée, la plus fréquente est celle avec les –MAB (trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, bevacizumab), dont plus de la moitié ont été déclarés depuis 2014 (8 cas sur 16 pour les décès et 13 cas sur 28 pour les mises en jeu du pronostic vital).

La présence d'un facteur entraînant un surdosage en docétaxel qui pourrait majorer la survenue des effets indésirables dose-dépendants (cutanés, gastro-intestinaux, hématologiques et neurologiques) se pose devant ces résultats :

- Concentration du produit

- Nouvelle formule 1-flacon commercialisée depuis 2010

La dose moyenne par flacon serait supérieure pour la nouvelle forme 1 flacon par rapport à l'ancienne 2 flacons : Une étude comparative *in vitro* a été menée sur les 2 formes (2 flacons versus 1 flacon) pour déterminer la dose administrable pour chacune d'entre elles¹. L'étude de 120 poches (60 pour chaque forme) préparées selon les recommandations avait montré que la dose moyenne obtenue après reconstitution avec la nouvelle forme 1-flacon était **légèrement plus élevée (+1,01 %)** que celle obtenue avec la forme 2-flacons. **On ne peut exclure que ceci puisse expliquer en partie l'augmentation du taux de notification. Toutefois, la moyenne des concentrations et chacune des concentrations restaient dans les normes des spécifications de TAXOTERE® qui sont de ±5,0 % de la concentration théorique pour les 2 formes.**

L'ancienne formule 2-flacons contenait 13% (m/m) d'éthanol dans de l'eau ppi. La quantité d'alcool des nouvelles formules 1-flacon a été modifiée et varie selon les spécialités.

¹ Lettre aux professionnels de santé de février 2012 – Afssaps - Augmentation du taux d'effets indésirables rapportés avec Taxotere® (docetaxel) forme 1-flacon

Section 4.4 du RCP de TAXOTERE®, docetaxel ACCORD, docetaxel KABI 20 mg/mL :

Excipients :

Ce médicament contient **50 % (en volume) d'éthanol anhydre** (alcool), c'est-à-dire :

- jusqu'à 395 mg d'éthanol anhydre par flacon de solution à 20 mg/1 ml, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon ;
- jusqu'à 1,58 g d'éthanol anhydre par flacon de solution à 80 mg/4 ml, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon ;
- jusqu'à 3,16 g d'éthanol anhydre par flacon de solution à 160 mg/8 ml, équivalent à 80 ml de bière ou 33 ml de vin par flacon.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

Il convient de tenir compte des possibles effets sur le système nerveux central.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines (cf Conduite et Utilisation de machines).

Section 4.4 du RCP de Docetaxel ARROW® 20 mg/mL :

DOCETAXEL ARROW contient **400 mg d'éthanol par ml** de solution à diluer. A doses élevées (7.5 ml de solution à diluer (150 mg) contient 3 g d'éthanol) la quantité d'alcool peut altérer les effets d'autres médicaments.

Section 4.4 du RCP de Docetaxel EBEWE® 10 mg/mL :

Ce médicament contient **27 % d'éthanol** (alcool).

- Association avec les –mabs :

La toxicité des MAB au plan hématologique, gastro-intestinal et infectieux est bien connue, de même qu'au niveau neurologique et cutané avec la mention express dans le RCP d'une potentialisation de ces toxicités en cas d'association avec les taxanes. **On peut donc faire l'hypothèse que l'augmentation de la déclaration des effets indésirables à partir de 2015, pourrait pour une partie, être expliquée par une augmentation de l'association avec les MAB, avec potentialisation des toxicités communes de ces 2 familles de médicament.** Dans ce sens, on peut remarquer, même s'il s'agit d'un petit nombre d'observations, qu'à partir de 2015, les atteintes rénales augmentent alors qu'il ne s'agit pas d'une toxicité décrite avec les taxanes mais décrite avec les -MAB. On peut aussi également évoquer la toxicité des sels de platines.

- Interaction médicamenteuse

- avec un inhibiteur du CYP3A4 : médicament, phytothérapie ou alimentation comme le jus de pamplemousse (ce dernier devrait être prochainement ajouté au RCP). **On ne retrouve que peu de cas dans les déclarations BNPV, mais on peut imaginer que certaines molécules ne sont pas citées par les patients (phytothérapie notamment). Ce point est donc à creuser.**

- Interaction avec l'alcool consommé par ailleurs (pas de mention dans le RCP)

- Altération du bilan hépatique préexistante

- Selon le RCP en 4.6 : Patients avec insuffisance hépatique : Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, **le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénies fébriles, infections, thrombopénies, stomatites et asthénie, est augmenté.** En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne

peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivot a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

La question de la surveillance du bilan hépatique n'a pas été évoquée dans les enquêtes précédentes ; à partir du moment où il apparaît comme un facteur de risque potentiel de majoration des toxicités dose-dépendantes, il apparaît nécessaire d'aborder ce point.

- Par ailleurs, on peut s'interroger sur les altérations du bilan hépatique en lien avec des médicaments ou phytothérapie associés. Par exemple, le trastuzumab, autorisé en association au docétaxel depuis 2005, peut fréquemment provoquer des atteintes hépatocellulaires ou des hépatites.

- Indice de masse corporelle avec une tendance au surpoids pour la moyenne des patients alors que le docétaxel est lipophile².
- Nouveau système de tubulure pour l'administration et le rinçage du docétaxel



Evitabilité de ces EIM :

- Certains de ces effets indésirables sont imprévisibles (réaction d'hypersensibilité notamment survenant lors de la première cure). Par contre, la survenue ou la complication de **certain effets indésirables peuvent tout à fait être limitée par une surveillance simple. C'est le cas de l'atteinte hématologique et de ses complications (notamment en terme infectieux) qui pourrait être limitées par une surveillance systématique inter-cure. De même, une plus grande attention sur les symptômes digestifs et découlant, une adaptation des posologies à la cure suivante pourrait éventuellement permettre une limitation également de leur survenue.** On ne retrouve pas en effet, de façon systématique dans les observations, la notion de diminution de posologie en cas d'atteinte hématologique ou gastro-intestinale soit pour les cures suivantes, soit sur une toxicité apparue dans les cures précédentes.
- En ce qui concerne les atteintes hématologiques, on peut se poser la question de l'utilisation systématique du GCSF qui actuellement est recommandée seulement en cas de facteurs de risque.

²Gouérant S et al. A higher body mass index and fat mass are factors predictive of docetaxel dose intensity. Anticancer Res. 2013 Dec;33(12):5655-62.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Se pose la question de la place dans la stratégie thérapeutique du docétaxel chez certaines femmes suivies pour un cancer du sein. Il est difficile de connaître les indications précises de la chimiothérapie dans nos observations de pharmacovigilance mais elles apparaissent souvent comme des traitements adjuvants ou néo-adjuvants (pour plus de la moitié des cas). On peut se poser la question de la pertinence du traitement des femmes avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, dont le bénéfice avait été évalué insuffisant en 2015 par l'HAS. Le recrutement des patientes à partir de cette date a-t-il été modifié ?

VI/ Conclusions et propositions du CRPV

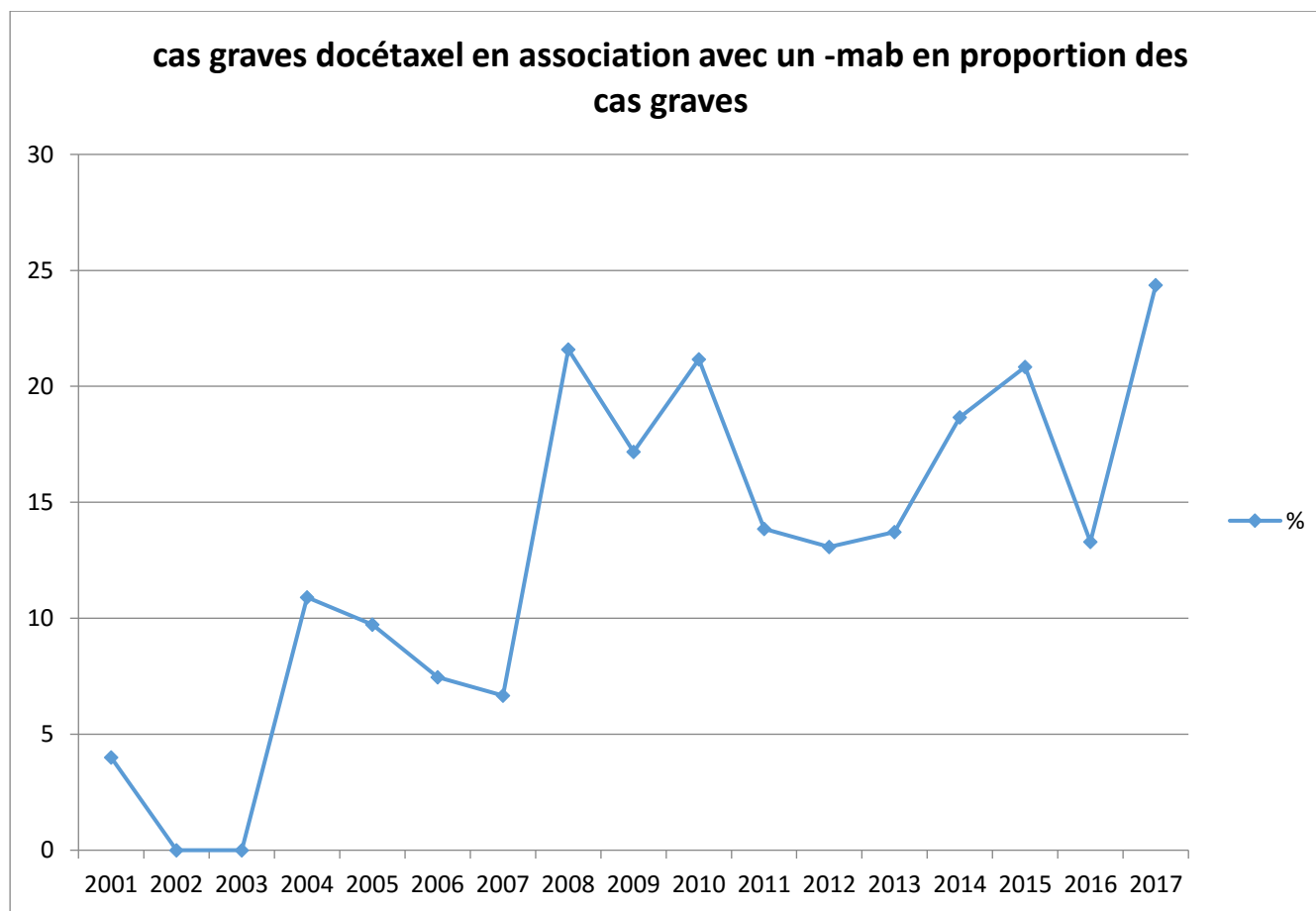
- 1- Le CTPV est-il d'accord avec l'analyse des experts sur le fait qu'il ne s'agit pas d'un signal concernant le docétaxel mais les taxanes en général ?
- 2- La recherche de facteurs favorisant possiblement en lien avec la concentration plasmatique du produit, que ce soit en raison des changements de formulation ou des associations médicamenteuses (potentialisation de toxicités ou interaction à l'origine de modification de pharmacocinétique) doit-elle être recherchée en raison d'un signal sur une augmentation de déclaration des toxicités dose-dépendantes ?
- 3- La surveillance des effets hématologiques et gastro-intestinaux doit-elle être renforcée et systématisée ?
- 4- La question de l'administration du GCSF pour limiter la toxicité hématologique se pose.
- 5- La surveillance du bilan hépatique, facteur de risque d'une toxicité renforcée du docétaxel doit être étudiée.
- 6- La place dans la stratégie thérapeutique du docétaxel dans le traitement du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire doit être discutée.

ANNEXES

Annexe 1 : Frise chronologique des AMM du docétaxel

1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<p>En monothérapie, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique</p> <p>a) résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique, b) en rechute en cours de traitement adjuvant, La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline.</p>																					
<p>Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie</p>																					
<p>2000 En association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.</p>																					
<p>2003 En association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline. En association au cisplatine, 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</p>																					
<p>2004 En association à la prednisone ou à la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.</p>																					
<p>2005 En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. En association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie.</p>																					
<p>2006 En association avec le cisplatine et le 5 fluoro-uracile, 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. En association au cisplatine et au 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieures</p>																					
<p>2007 En association au cisplatine et au 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.</p>																					
<p>2010 En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.</p>																					

Annexe 2 : évolution du nombre de notifications associant docétaxel à un -mab (trastuzumab, cetuximab, pertuzumab et bevacizumab) en proportion du nombre de notifications graves



Annexe 3 : évolution des ventes de trastuzumab et pertuzumab (données GERS, ANSM)

