

# Remontées de terrain issues de l'enquête réalisée par l'Institut National du Cancer auprès des établissements de santé autorisés à pratiquer la cancérologie

## Synthèse

Dans les suites des décès survenus sous docetaxel, l'INCa a élaboré un questionnaire synthétique visant à cerner, à l'échelon national, les pratiques de terrain concernant le traitement médicamenteux des cancers du sein localisés et en particulier le recours au docetaxel. Ce questionnaire a été diffusé par mail le jeudi 16 février 2017 par le biais des OMEDITs et de la SFPO auprès des établissements de santé autorisés à pratiquer la cancérologie. Les questions posées étaient :

*1/ Utilisez-vous des protocoles à base de docetaxel dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante ? Le cas échéant, pouvez-vous nous préciser les différentes molécules associées, leurs posologies et la fréquence de leur administration ?*

*2/ Avez-vous modifié vos pratiques/protocoles dans ce domaine avant le signalement des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus <sup>1</sup> ?*

*Les avez-vous modifiés depuis ce signalement ? Si oui : à partir de quand (date approximative) ? Quelles sont ces modifications (molécules ? Doses ? Fréquence d'administration ?). En particulier, avez-vous switché le docetaxel par du paclitaxel ?*

*Si non : avez-vous instauré des mesures de suivi particulières des patientes sous docetaxel ? Le cas échéant, quelles sont ces mesures ?*

*3/ Quelle est la place du G-CSF en prévention primaire, sont-ils utilisés de façon systématique ?*

### Résultats

Des réponses issues de **166 établissements de santé** ont été recueillies. **Certains centres ont switché depuis plusieurs années vers le paclitaxel (au moins 30 centres) ; d'autres depuis la lettre de signalement des cas fatals de l'ANSM en lien avec l'INCa (au moins 47 centres) ; d'autres enfin n'ont pas modifié leurs pratiques (au moins 35 centres) depuis cette lettre mais informé les équipes du risque d'entérocolite.**

- L'INCa a reçu directement **38 réponses d'établissements** (20 réponses d'établissements publics, 17 réponses d'établissements privés dont 1 CLCC). Sur les 38 établissements répondeurs, **18 établissements n'ont pas modifié leurs pratiques** et continuent à prescrire du docetaxel dans les cancers du sein à la suite de la note d'information aux professionnels rédigée par l'INCa en lien avec l'ANSM et publiée le 17 février 2017. **5 établissements ont modifié leurs pratiques avant** la lettre de signalement en arrêtant de prescrire du docetaxel en adjuvant des cancers du sein et **15 après.**

- L'INCa a reçu **8 synthèses effectuées par les OMEDITs** portant sur les réponses d'au moins **128 établissements. Au moins 17 établissements n'ont pas modifié leurs pratiques** depuis la lettre de signalement de l'ANSM en lien avec l'INCa et continuent à prescrire du docetaxel en adjuvant des cancers du sein. **Au moins 25 établissements ont modifié leurs pratiques avant la lettre de signalement** en arrêtant de prescrire du docetaxel en adjuvant des cancers du sein ; **au moins 32 centres ont modifié leurs pratiques après.**

Un OMEDIT a transmis les résultats d'une étude menée en 2015 à la suite d'une augmentation de déclarations de pharmacovigilance en raison d'effets indésirables. Un OMEDIT a transmis ses préconisations de protocoles alternatifs à ceux contenant du docetaxel.

Le tableau ci-après synthétise l'ensemble des retours.

<sup>1</sup> C'est-à-dire les effets indésirables graves à type d'entérocolite ayant conduit au décès de plusieurs patientes traitées par docetaxel.

Protocoles les plus fréquemment cités	Remarques des centres
<b>En situation adjuvante</b>	Le protocole TAC est peu prescrit en raison de sa toxicité.
1/ 3 FEC 100 (J1-J21) + 3 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> (J1-J21) (FEC: epirubicine 100mg/m <sup>2</sup> + 5FU 500mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> ) selon sur Roche 2006, essai PACS 01 ;	La toxicité du Docetaxel notamment en termes d'entérocolites est connue depuis longtemps, notamment depuis l'étude pivot du Docetaxel.
2/ 4 Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> (J1-J21) selon Jones 2006 ;	Depuis plusieurs années, de nombreux centres ont noté une augmentation de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables avec le docetaxel, notamment cutanés de type anaphylactique. Des centres rapportent une augmentation de la toxicité du Docetaxel soit à la suite d'un récent changement de marché (toxicité cutanée et de type anaphylactique), soit associée à la nouvelle formulation.
3/ 4 AC ou 4EC (J1-J21) + 12 injections de Paclitaxel (J1-J21) (AC: doxorubicine 60mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup> selon le schéma de l'essai NSABP B 31 ; parfois EC epirubicine 100mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup> ou 600mg/m <sup>2</sup> )	<b>Un switch vers le Paclitaxel s'observe selon les centres depuis plusieurs années (initié à l'occasion de changements de marché) ou depuis la lettre diffusée par l'ANSM en lien avec l'INCa. Ce switch concerne selon les centres soit toutes les patientes soit certaines patientes, en fonction de leurs facteurs de risques (âge, problèmes digestifs préexistants) et de la tolérance après échec des réductions de doses de Docetaxel.</b> Des centres notent la difficulté de convaincre les patientes d'accepter un changement de dernière minute pour un protocole déjà en cours et bien toléré. Si la patiente refuse, elle doit signer une décharge qui sera mise dans son dossier médical.
4/ Autre protocole cité : Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> + Carboplatine AUC5 J1-J21 ;	La prémédication pourrait selon l'enquête d'un OMEDIT jouer un rôle dans la mauvaise tolérance au Docetaxel : - Emend®(aprépitant) : inducteur et inhibiteur des CYP. - Corticoïdes injectables : plus d'interactions médicamenteuses que la voie <i>per os</i> .
5/ Si patiente HER2+ : ajout du Trastuzumab (C1 : 8mg/kg ; C2 et plus : 6mg/kg) aux quatre protocoles cités ci-dessus, pour une durée de 12 mois.	Un IMC élevé et le non plafonnement des doses pourraient aussi jouer un rôle dans cette mauvaise tolérance toujours selon l'enquête de cet OMEDIT.
<b>En situation néoadjuvante</b>	Le traitement par docetaxel d'un patient atteint de cancer de la prostate a été suspendu dans un centre. Certains centres posent la question de l'attitude à adopter pour les situations hors cancer du sein localisé.
Certains centres ont cité 3 cycles FEC 100 (J1-J21) + 3 cycles Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> (J1-J21) +/- trastuzumab en fonction du statut HER 2 <i>Le protocole FEC n'a pas l'AMM en situation néoadjuvante</i>	Les centres utilisent les génériques Accord, Hospira ou Fresenius. La concentration des génériques est différente, ce qui pourrait être une source d'erreurs médicamenteuses lors de la préparation par la pharmacie. (80mg/8ml pour Hospira et 80mg/4ml chez Accord)
<b>En situation métastatique</b>	Certains centres souhaitent avoir des recommandations émanant de l'INCa notamment pour trouver une alternative au schéma 3 FEC100 + 3 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> ou pour les patientes fragiles ou âgées traitées par Docetaxel + Cyclophosphamide. Un centre propose de recourir plus souvent à ONCOTYPE DX avant d'instaurer une chimiothérapie adjuvante.
Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> + Trastuzumab + Pertuzumab J1-J21 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> + Trastuzumab J1-J21 Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> + Epirubicine 75mg/m <sup>2</sup> J1-J21 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabine 900mg/m <sup>2</sup> J1-J21	Des médecins soulignent que le Paclitaxel ne peut pas être considéré comme une alternative acceptable au docetaxel pour toutes les situations de traitement chimiothérapique adjuvant exposant à de potentielles pertes de chance.
<b>Remarques</b>	De plus, des centres soulignent que les effets indésirables du Paclitaxel ne sont pas anodins et que le passage du Docetaxel au Paclitaxel entraîne une charge importante pour les HDJ (administration hebdomadaire pour une meilleure tolérance).
Les doses de Docetaxel sont fréquemment diminuées de 100 mg/m <sup>2</sup> à 75mg/m <sup>2</sup> et de 75mg/m <sup>2</sup> à 50 mg/m <sup>2</sup> en cas d'intolérance.	
Le Docetaxel a fait l'objet d'un PTT dans les indications suivantes : - Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après 3 cycles de FEC 100, et à raison de trois cycles de Docetaxel (100mg/m <sup>2</sup> ) - Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> ) - Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaires, en association séquentielle (Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> ) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3FEC 100 suivi de 3 Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> )	