



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

DOCETAXEL (TAXOTÈRE) dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein

Évaluation complète

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 29 juin 2006

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	5
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	6
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	7
3.1 Mécanisme d'action	7
3.2 Posologie et administration	7
3.2.1 Dose adulte	7
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	8
4.1 Paramètres pharmacocinétiques	8
4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués	8
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	9
5.1 État de la littérature dans la maladie concernée	9
5.2 Études retenues	9
5.2.1 Docetaxel utilisé de façon séquentielle aux anthracyclines	9
5.2.2 Docetaxel en combinaison versus de façon séquentielle aux anthracyclines	10
5.2.3 Docetaxel en combinaison aux anthracyclines	11
5.3 Évaluation de la qualité méthodologique des études retenues	14
5.4 Guides de pratique clinique	14
5.5 Études en cours	15
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	16
6.1 Effets indésirables sérieux	16
6.2 Précautions et contre-indications	16
6.2.1 Précautions	16
6.2.2 Contre-indications	17
6.3 Données disponibles dans la grossesse	17
6.4 Données disponibles dans l'allaitement	17
SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	18
7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux	18
7.2 Données pharmacoéconomiques	18
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	19
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	20
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	21
ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	23
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	24
ANNEXE 3 LEXIQUE OU TRADUCTION DES TERMES UTILISÉS	25
ANNEXE 4 LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS DES RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIE	26

AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

RÉSUMÉ

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement du cancer du sein chez certaines catégories de patientes. Ces chimiothérapies à base d'anthracyclines ont démontré des propriétés intéressantes au niveau des réponses pathologiques, des réponses cliniques, du taux de chirurgie de conservation, chez des patientes porteuses d'une tumeur de taille plus importante ou d'un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire. Les résultats concernant les avantages de survie et de survie sans évolution de la maladie sont mitigés par rapport au traitement adjuvant (chimiothérapie après la chirurgie). Le docetaxel est un agent utilisé depuis plusieurs années dans le traitement du cancer du sein métastatique. Plus récemment, on l'a intégré dans des traitements adjuvants du cancer du sein. Quelques études évaluant le docetaxel dans le traitement néoadjuvant ont été publiées.

L'étude de phase III du NSABP (B-27)^[1] a étudié l'ajout du docetaxel à la combinaison doxorubicine et cyclophosphamide (AC-D) dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein en comparaison avec le groupe standard et un groupe docetaxel en adjuvant. Le taux de réponse pathologique complète et clinique a été statistiquement meilleur dans le groupe AC-D (26.1%) que dans le groupe AC (12.9%) $p < 0.001$. Les taux de survie et de survie sans évolution de la maladie n'ont pas été significatifs (HR : 0.97 $p = 0.82$). Il y a une corrélation entre le taux de réponse pathologique complète et la survie ($p < 0.0001$).

Le groupe d'Aberdeen^[2] a évalué dans une étude de phase III de faible puissance (n=168) le docetaxel chez des patientes qui avaient répondu ou non à 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline (CVAP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Le taux de réponse pathologique complète a été supérieur dans le groupe ayant reçu 4 CVAP+4 D (30.5%) que le groupe 8 CVAP (15.4%). Le taux de réponse complète était également supérieur : 56% versus 33% pour les mêmes groupes. Dans une mise à jour présentée en 2004 dans un congrès, les auteurs ont démontré une survie à 5 ans de 93% pour le groupe CVAP-D versus 78% pour le groupe CVAP ($p = 0.04$).

La troisième étude de phase III, l'étude de Geparduo^[3], a évalué le docetaxel + doxorubicine (AD) x 4 cycles versus doxorubicine+cyclophosphamide pour 4 cycles suivi de docetaxel pour 4 autres cycles (AC-D). La réponse pathologique complète a été supérieure pour le groupe AC-D (15.9% vs 7.4%). Le taux de chirurgie de conservation a été supérieur dans le groupe AC-D (75.1% vs 65.8%) ($p < 0.005$).

La dernière étude de phase III publiée a évalué le docetaxel + doxorubicine (AD) en comparaison à la doxorubicine+ cyclophosphamide (AC) en néoadjuvant^[4]. Les taux de réponse clinique complète étaient semblables : 17% (AC) et 20%(AD) $p = 0.42$. Le taux de réponse pathologique était aussi similaire : 24%(AC) vs 21% (AD) $p = 0.61$. Après un suivi médian de 32 mois, 30.6% des patientes du groupe AC ont récidivé versus 24.6% des patientes ayant reçu AD ($p = 0.2$). Le taux de survie global était semblable entre les 2 groupes ($p = 0.57$).

Le docetaxel est nettement plus coûteux que les chimiothérapies à base d'anthracyclines. Les toxicités rapportées sont les neutropénies, les neutropénies fébriles, les stomatites, l'alopécie.

Recommandation PGTM :

Même si plusieurs questions demeurent non résolues, les données récentes suggèrent un bénéfice de l'utilisation du docetaxel en traitement néoadjuvant au niveau des taux de réponses pathologique et clinique complète et des taux de chirurgie de conservation sans toutefois démontrer un avantage de survie. Le PGTM suggère que le docetaxel puisse être offert comme une option de traitement chez des patientes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie qui conduirait à une chirurgie de conservation. Le docetaxel devrait être utilisé en séquence, plutôt qu'en combinaison, après un traitement à base d'anthracyclines.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

Au Québec, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la deuxième cause de mortalité par cancer. La Société canadienne du cancer estime que 6000 cas seront diagnostiqués au Québec en 2006 et 22 200 cas au Canada. Mille quatre cents femmes mourront d'un cancer du sein cette année au Québec.^[5] L'incidence de la mortalité liée au cancer du sein diminue depuis plusieurs années au Canada, et ce probablement à cause du dépistage et des nouvelles thérapies.^[5]

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement du cancer du sein chez certaines catégories de patientes. Ces chimiothérapies à base d'anthracyclines ont démontré des propriétés intéressantes au niveau des réponses pathologiques, des réponses cliniques, du taux de chirurgie de conservation, chez des patientes porteuses d'une tumeur de taille plus importante ou d'un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire. Les résultats concernant les avantages de survie et de survie sans évolution de la maladie sont mitigés par rapport au traitement adjuvant (chimiothérapie après la chirurgie).^[6-8] C'est pour cette raison que la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas un standard de pratique chez toutes les patientes.

Le docetaxel a été introduit comme traitement du cancer du sein métastatique il y a plusieurs années. On l'a ensuite utilisé en chimiothérapie adjuvante du cancer du sein avec des résultats variables selon la combinaison de chimiothérapie à laquelle il était associé ou donné de façon séquentielle^[9]. Les patientes avec une atteinte ganglionnaire ont eu un avantage de survie avec l'ajout de taxanes. La façon optimale d'ajouter des taxanes à la thérapie n'a pas encore été précisément trouvée. Les études ont ensuite étudié la molécule plus précocement soit en traitement préopératoire. Le docetaxel est approuvé au Canada en traitement du cancer du sein métastatique et en traitement adjuvant. Il n'a pas encore reçu l'indication en traitement néoadjuvant. Ce document évalue donc l'efficacité du docetaxel comme thérapie néoadjuvante du cancer du sein en se basant sur les données probantes publiées.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

Statut du médicament auprès des agences régulatrices

	Indications	Date d'approbation
Information médicale du manufacturier indication(s) officielle(s) au Canada	Traitement du cancer du sein métastatique Traitement adjuvant du cancer du sein en association avec doxorubicine et cyclophosphamide	Non approuvé en néoadjuvant
Food and Drug Administration (FDA, (États-Unis) www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Traitement du cancer du sein métastatique Traitement adjuvant du cancer du sein en association avec doxorubicine et cyclophosphamide	Non approuvé en néoadjuvant Site visité le 23 mai 2006
Communauté Européenne (CE) : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	Traitement du cancer du sein métastatique Traitement adjuvant du cancer du sein en association avec doxorubicine et cyclophosphamide	Non approuvé en néoadjuvant Site visité le 23 mai 2006
RAMQ	n/a	

*Information médicale du manufacturier : Sanofi Aventis

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action^[10]

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

3.2 Posologie et administration

Le docetaxel a été étudié selon plusieurs régimes posologiques. Aucune dose ne constitue actuellement le standard de traitement. Plusieurs études sont toujours en cours pour déterminer le régime optimal.

3.2.1 Dose adulte

Docetaxel seul^[1-3]

100 mg/m² iv aux 3 semaines x 4 cycles

Docetaxel en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie^[4]

75 mg/m² iv aux 3 semaines x 4 à 6 cycles

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques ^[10]

Paramètre	Valeurs chez l'adulte
Biodisponibilité	NA
T ½ élimination	11.1 heures
Temps pour atteindre l'équilibre IV (dose étudiée)	3 phases de distribution
Liaison protéine plasmatique	> 95%
Volume distribution	113 l ou 74-99 l/m ²
Élimination	Fèces (80%) Probablement métabolisé par CYP-450 3A4

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués ^[11]

Médicament	Mécanisme	Management
Aprépitant	L'aprépitant pourrait diminuer le métabolisme du docetaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou surveiller de près la toxicité du docetaxel
Cisplatine	Effets neurotoxiques aditifs	Surveiller signes de neurotoxicité
Doxorubicine	Un cas de cholestase et de colite pseudomembraneuses ont été rapporté avec l'utilisation concomitante des deux agents de chimiothérapie.	Surveiller toxicité des agents.
Doxorubicine liposomale	Une augmentation des concentrations de doxorubicine liposomale de l'ordre de 12 à 20% a été rapportée avec l'utilisation concomitante des 2 agents.	Éviter l'association ou monitorer les signes de toxicités de la doxorubicine liposomale.
Itraconazole	L'itraconazole pourrait diminuer le métabolisme du docetaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou surveiller de près la toxicité du docetaxel
Quinupristin/dalfopristin	L'antibiotique pourrait diminuer le métabolisme du docetaxel en inhibant le CYP P-450 3A4.	Éviter association ou surveiller de près la toxicité du docetaxel
Thalidomide	Augmentation du risque de thrombophlébites.	Traitement actuellement en étude clinique
<p>Le docetaxel est métabolisé par les enzymes du cytochrome P-450 3A4 et il est nécessaire de porter une attention particulière aux médicaments concomitants pour éviter des interactions sérieuses.</p> <p>Utilisation avec un inhibiteur du CYP 3A4 : diminution possible du métabolisme du docetaxel pouvant donner lieu à une augmentation de la toxicité.</p> <p>Utilisation avec inducteur du CYP 3A4 : Augmentation possible du métabolisme du docetaxel, pouvant donner lieu à une diminution de l'efficacité.</p>		

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 État de la littérature dans la maladie concernée

La chimiothérapie préopératoire ou néoadjuvante est utilisée depuis plusieurs années pour traiter des cancers du sein localement avancés.^[12] Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire. D'une part, la réponse au traitement peut être évaluée directement avec le spécimen en pathologie. Aussi, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions atteints peuvent être réduits permettant un « down-staging » de la maladie et augmentant par le fait même la chance de subir une chirurgie conservatrice plutôt qu'une mastectomie radicale. On pense également diminuer les risques de résistance au traitement.^[13, 14]

Cette thérapie a démontré des avantages quant à la réponse pathologique et clinique et a augmenté le nombre de chirurgie de conservation du sein. Les études avec les anthracyclines en thérapie néoadjuvante n'ont toutefois pas prouvé que leur utilisation améliorait la survie ou la survie sans progression de la maladie par rapport à une chimiothérapie adjuvante^[6-8]. L'efficacité démontrée des taxanes dans un contexte de traitement adjuvant a incité les chercheurs à les incorporer plus tôt dans la thérapie. Plusieurs études ont évalué le rôle des taxanes, le paclitaxel et le docetaxel, comme thérapie de première ligne préopératoire.

5.2 Études retenues

Plusieurs études de phase III ont été retenues pour l'analyse^[1-4]. Deux revues systématiques avec guide de pratique clinique portant sur le rôle des taxanes en thérapie néoadjuvante ont également été répertoriées^[15, 16]. Les lignes directrices du NCCN sont également rapportées.^[17]

5.2.1 Docetaxel utilisé de façon séquentielle aux anthracyclines

Bear et coll.^[1] ont voulu évaluer l'efficacité de l'addition du docetaxel au traitement néoadjuvant standard. Deux mille quatre-cent onze patientes ont été recrutées dans 3 groupes de traitement : traitement standard à base de doxorubicine et cyclophosphamide suivi de chirurgie, doxorubicine et cyclophosphamide suivi de docetaxel suivi de la chirurgie et finalement, doxorubicine et cyclophosphamide, suivi de chirurgie, suivi de docetaxel. Les objectifs premiers de cette étude étaient la survie globale et la survie sans évolution de la maladie. Les objectifs secondaires visaient les réponses pathologique et clinique et le taux de chirurgies de conservation du sein. Les patientes devaient être porteuses d'une néoplasie mammaire opérable de stade localement avancé. Il faut noter que toutes les patientes recevaient, dès le premier jour de la chimiothérapie, une hormonothérapie à base de tamoxifène sans égard au statut hormonal de la tumeur. La radiothérapie n'était requise que chez les patientes ayant subi une chirurgie de conservation et était interdite chez les autres. Les groupes de patientes étaient bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs pronostics. Près de 98% des patientes ont complété leur chimiothérapie à base de AC. Dix pour cent des patientes ont cessé le docetaxel à cause d'effets indésirables et 7% ont cessé pour d'autres raisons.

Il n'y a pas eu de différence significative pour la survie globale ou la survie sans progression de la maladie entre les 3 groupes. Les données sont les mêmes si les 2 groupes de patientes ayant reçu le docetaxel sont combinés et comparés au groupe AC seulement. Il y a eu toutefois une amélioration statistiquement significative des réponses pathologiques complètes avec les 2 groupes contenant du docetaxel, soit de 26.1% (docetaxel néoadjuvant) et 14.4% (docetaxel adjuvant) versus 12.9% (AC seul)($p < 0.0001$). On a remarqué une plus faible incidence de récurrences locales ($p=0.034$) et ipsirégionales ($p=0.0687$) avec les groupes docetaxel versus le groupe AC. Le taux de chirurgie de

conservation était similaire chez les patientes ayant reçu doxorubicine et cyclophosphamide par rapport à celles ayant également reçu du docetaxel (61.6% versus 63.7%, $p=0.33$).

Le groupe de Aberdeen^[2] a étudié le docetaxel en traitement séquentiel à une thérapie néoadjuvante à base d'anthracycline chez les répondants ou non-répondants à cette dernière dans une étude de phase III unicentrique. Toutes les patientes recevaient 4 cycles de CVAP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) puis étaient évaluées pour la réponse clinique. Les répondantes étaient ensuite randomisées à 4 autres cycles de CVAP ou 4 cycles de docetaxel. Les non-répondantes recevaient 4 cycles de docetaxel.

La réponse clinique était évaluée après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et après les 4 cycles subséquents. La réponse pathologique était évaluée à la fin des 8 cycles de chimiothérapie. Cent soixante-huit patientes ont été considérées dans l'étude mais 162 d'entre elles ont reçu les premiers 4 cycles de chimiothérapie. Trois patientes ont décidé de ne pas continuer dans l'étude. Après évaluation et randomisation, les 3 groupes consistaient en 52 patientes randomisées au CVAP, 52 patientes randomisées au docetaxel et 55 patientes qui n'avaient pas répondu cliniquement à la première ligne de chimiothérapie ont reçu le docetaxel.

Le taux global de réponse clinique après les 4 premiers cycles de CVAP était de 66%. Cinquante-cinq pour cent des patientes n'ayant pas répondu au CVAP ont ensuite eu une réponse clinique (réponse complète et partielle) avec les 4 cycles de docetaxel. Pour les patientes randomisées, le taux global de réponse clinique a été supérieur dans le groupe docetaxel (94% versus 66%, $p=0.001$, $p=0.03$ si analyse selon intention de traiter). Le taux de réponse pathologique a été évalué chez 142 patientes à la fin des 8 cycles de chimiothérapie. Quarante-quatre pour cent des non-répondantes ont eu une réponse pathologique après les 4 cycles supplémentaires de docetaxel. Le taux de réponse pathologique complète a été supérieur dans le groupe docetaxel (30.8 % versus 15.4%, $p=0.04$). Toutefois, si les résultats sont analysés avec intention de traiter, la valeur de p passe à 0.06. Les auteurs ont conclu qu'une réponse clinique prédisait une augmentation de la réponse pathologique ($RR=0.47$, $p<0.005$). Chez les patientes non randomisées, le taux de réponse des métastases ganglionnaires était de 15.6% après les doses de docetaxel. Pour les patientes randomisées, il n'y a pas eu de différences significatives entre les 2 groupes quant à la réponse ganglionnaire (38% versus 33%).

5.2.2 Docetaxel en combinaison versus de façon séquentielle aux anthracyclines

Le groupe de von Minckwitz^[3] a étudié le docetaxel en combinaison avec la doxorubicine aux 2 semaines avec support de filgastrim pour 4 cycles par rapport au traitement séquentiel de doxorubicine et cyclophosphamide pour 4 cycles suivi de docetaxel pour 4 autres cycles. Cette étude de phase III a recruté 913 patientes porteuses d'un adénocarcinome du sein opérable et mesurable. Les patientes recevaient, dès le premier jour de la chimiothérapie, une hormonothérapie à base de tamoxifène sans égard à leur statut hormonal. Après la chirurgie, les patientes avec une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs recevaient du tamoxifène pour 5 ans. Les réductions de doses de chimiothérapie n'étaient pas permises. Les patientes recevaient de la radiothérapie en postopératoire. L'objectif principal de l'étude était de mesurer la réponse pathologique complète. Les objectifs secondaires évaluaient les réponses cliniques et le taux de chirurgie de conservation. Les résultats de survie globale et de survie sans évolution de la maladie n'étaient pas disponibles au moment de la publication. Les auteurs désiraient montrer que le traitement AD n'était pas inférieur au traitement AC-D. Lors d'une analyse intérimaire, à cause des résultats, l'hypothèse de non-infériorité a été changée pour une hypothèse de supériorité du groupe AC-D versus AD et le recrutement a été cessé. Les résultats d'efficacité de 885 patientes sur les 913 randomisées sont rapportés. Les groupes de patients étaient similaires sauf pour les ganglions positifs et les récepteurs oestrogéniques positifs plus fréquents dans le groupe AC-D et les récepteurs de la progestérone positifs plus fréquents dans le groupe AD. Quatre-vingt-douze pour cent des patientes randomisées au groupe AD ont reçu

toutes leurs doses contre 76.8% des patientes du groupe AC-D. Plusieurs patientes des deux groupes ont terminé leurs traitements prématurément dont 7.5% (AD) et 22.6% (AC-D) d'entre elles à cause de la toxicité. Le taux de réponse pathologique complète de la tumeur et des ganglions était de 14.3% pour le groupe AC-D versus 7.0% pour le groupe AD (OR=2.22, IC90% (1.52,3.24), $p<0.001$). Le taux global de réponse clinique (réponse complète et partielle par palpation) étaient de 85.0% pour le groupe AC-D et de 75.2% pour le groupe AD ($p<0.001$). Le taux de chirurgie de conservation a été supérieur dans le groupe AC-D par rapport au groupe AD (75.1% versus 65.8%, $p<0.005$). Les auteurs ont également conclu que la chimiothérapie, le grade de la tumeur et le statut hormonal étaient des facteurs prédictifs de réponses pathologiques complètes.

5.2.3 Docetaxel en combinaison aux anthracyclines

L'étude de Evans^[4], une autre étude de phase III, a évalué la combinaison doxorubicine et docetaxel pour 6 cycles versus la combinaison standard doxorubicine et cyclophosphamide pour 6 cycles en traitement néoadjuvant chez des patientes porteuses un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire candidate à une chirurgie. L'objectif primaire de cette étude était l'évaluation du taux global de réponses cliniques. On mesurait également le taux de réponses pathologiques. On a randomisé 363 patientes dans les 2 groupes qui étaient bien équilibrés. Les patientes ont reçu en moyenne 5.5 des 6 cycles prévus. L'intensité des doses reçues dans les groupes était similaire (88% pour AC versus 86% pour AD).

Le taux de réponse clinique complète était de 18% dont 17% pour le groupe AC et 20% dans le groupe AD ($p=0.42$). On a noté une tendance non statistiquement significative vers un avantage du groupe AD pour le taux global de réponse (réponse partielle et complète). Il n'y a pas eu de différence pour les réponses pathologiques entre les 2 groupes (pCR=15%) pour les patientes ayant subi une chirurgie ($n=342$). Après un suivi de 32 mois, 30.6% des patientes du groupe AC et 24.6% des patientes du groupe AD ont eu une récurrence ($p=0.20$). La survie globale est similaire dans les 2 groupes ($p=0.57$) mais la survie médiane n'a pas encore été atteinte. Le taux de survie sans récurrence n'est pas différent non plus.

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Bear HD 2006 (B-27) ^[1]	2411	performance	Étude de phase III, prospective, ouverte, randomisée, multicentrique	Patientes avec cancer du sein opérable, T1c-3N0-1M0 ou T1-3N1M0.	I. doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles (AC) suivi de chirurgie II. doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m ² iv x 4 cycles (AC-D) suivi de chirurgie III. doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles, suivi de chirurgie, suivi de docetaxel 100 mg/m ² q3semaines iv x 4 (AC-chx-D) *Tamoxifène 20 mg po die x 5 ans dès le premier jour de la chimio, sans égard au statut des récepteurs hormonaux. ** Radiothérapie chez patientes avec chirurgies conservatrices seulement	Intention de traiter Objectifs primaires : Survie globale : AC-D : HR 0.97 p=0.82 AC-chx-D:HR= 1.08 p=0.51 Survie sans maladie AC-D : HR 0.90 p=0.22 AC-chx-D:HR= 0.90 p=0.24 Autres issues : Réponse pathologique complète : AC : 12.9% AC-D 26.1% p<0.0001 AC-chx-D 14.4% p< 0.0001	- 97.8% des patientes ont terminé leurs 4 cycles de AC -9.4% des patientes du groupe I ont reçu une chimiothérapie de sauvetage dont une taxane. - 78.8% des patientes ont terminé les 8 cycles dans le groupe AC-D et 82.7% dans le groupe AC-chx-D. - 10.9% des patients ont cessé le docetaxel pour effets indésirables <u>Toxicités</u> : AC : grade 4 : 10.3% D : grade 4 : 23.4% dont 21.2% neutropénie fébrile.
Smith IC 2002 (Aberdeen) ^[2, 18]	168	performance	Étude de phase III (de faible puissance) randomisée, prospective, unicentrique	Cancer du sein localement avancé ou large tumeur nouvellement diagnostiqué	CVAP pour 4 cycles puis réévaluation Randomisation chez les répondants : I. CVAP x 4 cycles Ou II. Docetaxel x 4 cycles Non-répondants : III. Docetaxel x 4 cycles CVAP : cyclophosphamide 1000 mg/m ² + doxorubicine 50 mg/m ² + vincristine 1.5 mg/m ² + prednisone 40 mg Docetaxel 100 mg/m ²	Réponse clinique globale après 4 CVAP : 66% <hr/> Ptes randomisées cRC CVAP : 33% cRC docetaxel : 56% cRP CVAP :31% cRP docetaxel : 29% pRC CVAP :15.4% pRC docetaxel : 30.8% Ptes non randomisées Docetaxel : cRC et cRP : 55% <hr/> Résultats mis-à-jour en 2003 Survie globale à 5 ans (suivi médian de 65 mois) CVAP : 78% Docetaxel : 93% (p=0.04)	Leucopénie et neutropénie grade 3 et 4 CVAP x 8> CVAP-D P=0.029 et p=0.006 Thrombocytopénie et anémie grade 3 et 4 : Pas de différence Intensité des doses I. 86% II. 92% p=0.002 III. 90%

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Von Mickwitz GV 2005 (Geparduo) [3]	904	Confusion, performance	Étude de phase III, prospective, randomisée, multicentrique	Patientes avec adénocarcinome du sein T2-3N0-2M0 opérable	Doxorubicine 50 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ² iv jour 1 q2 semaines x 4 cycles (AD) (avec support g-CSF jour 5-10) Ou doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m ² iv q21 jours x 4 cycles (AC-D) * tamoxifène pour toutes dès le premier jour de chimio jusqu'à la chirurgie. ** tamoxifène die x 5 ans chez les patientes avec récepteurs positifs en post-op *** Radiothérapie standard chez toutes les patientes	885 patients (<i>per protocol</i>) : pRC : AD : 7% vs AC-D : 14.3% RR :2.22 IC95% (1.52-3.24) cRC : AD : 31.2% AC-D : 55.7% cRP : AD : 44% AC-D : 29.3% Réponse ganglionnaire : AD : 72.3%% AC-D : 87.8%% Chirurgie de conservation : AD : 65.8% AC-D : 75.1%	Intensité de doses reçues : AD : 92.4% AC-D : 76.8% Arrêt de traitement : AD : 7.5% AC-D : 22.6% Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du tx : Fièvre, infection, neutropénie fébrile, neutropénie, toxicité cutanée, réaction d'hypersensibilité, mucosité, neuropathies, embolies.
Evans, TRJ 2005 (ACCOG) [4]	363	performance	Étude de phase III, prospective, randomisée, multicentrique	Patientes avec cancer du sein ≥ 3 cm, inflammatoire ou avancé candidate à une chimiothérapie néo-adjuvante	Doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv jour 1 q21 jours x 6 cycles (AC) ou Doxorubicine 50 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ² iv jour 1 q3 semaines x 6 cycles (AD) + ciprofloxacine 250 mg po bid jours 4-11 *tamoxifène die x 5 ans chez les patientes avec récepteurs positifs en post-op ** radiothérapie selon pratiques locales	cRC : AC : 17% AD : 20% (p=0.42) cRG (cRC+cRP) : AC : 61% AD : 70% (p=0.06) pRC : AC : 16% AD : 12% Taux de récurrence (suivi médian de 32 mois) AC : 30.6% AD : 24.6% p = 0.20	Nombre moyen de doses reçues : AC : 5.5 AD : 5.5 Réduction de doses : AC : 1.9% AD : 15% Dose intensité : 88% vs. 86% Toxicités : Neutropénies fébriles, sepsis neutropénique plus fréquents avec AD

pRC : Réponse pathologique complète, cRC : réponse complète clinique, cRP : réponse partielle clinique

5.3 Évaluation de la qualité méthodologique des études retenues

L'étude B-27 du NSABP était une grande étude (n=2411) randomisée de phase III^[1]. Les caractéristiques des patientes des 3 groupes étaient comparables^[19]. On note seulement un biais de performance car l'étude n'était pas à double insu. Les résultats sont intéressants concernant le taux de réponse pathologique complète chez les patientes ayant reçu le docetaxel avant la chirurgie. Par contre, cet effet n'est pas reflété dans les valeurs de survie ni les taux de récurrence. Même si la puissance de l'étude était suffisante pour démontrer une différence dans les taux de réponses, elle ne l'était pas pour démontrer un avantage de survie.

Les patientes ont reçu du tamoxifène en même temps que la chimiothérapie. Cette pratique ne se fait plus depuis la publication des résultats de l'étude 8814 du SWOG^[20]. L'interaction aurait pu diminuer l'efficacité de la chimiothérapie. D'autres données plus récentes ont démontré que les patientes dont les tumeurs possédaient des récepteurs hormonaux négatifs bénéficieraient le plus de l'ajout d'une taxane en traitement adjuvant^[21, 22]. L'efficacité du traitement a peut-être été diluée parmi tous les statuts hormonaux confondus.

Le devis de l'étude du groupe d'Aberdeen était plus complexe^[2]. Les auteurs cotent leur étude comme une étude de phase III, unicentrique. Toutes les patientes de l'étude recevaient un traitement à base de CVAP, un traitement qui n'est pas le standard nord-américain actuel. La randomisation avait lieu à la suite de 4 cycles de ce traitement, seulement chez les patientes ayant obtenu une réponse clinique. Les non-répondantes n'étaient pas randomisées et recevaient le docetaxel. Les résultats ont toutefois été présentés séparément. Seulement 168 patientes ont été recrutées pour la première partie de l'étude. Après les désistements, les retraits et autres, il restait moins de 50 patientes dans chaque groupe, faible nombre pour une étude de phase III.

L'étude GEPARUO portait sur 913 patientes randomisées^[3]. Cette étude de phase III a évalué les taux de réponse pathologique et clinique. Pour ce faire, ils ont analysé seulement les patientes ayant terminé les cycles prévus de chimiothérapie et ayant subi une chirurgie, soit 885 patientes (97% de la population randomisée). Cet écart peut amener un biais de confusion. On note également un biais de performance, l'étude étant ouverte et l'intensité de la chimiothérapie n'était pas comparable. Les patientes du groupe AD ont reçu 4 cycles de chimiothérapie alors que les patientes du groupe AC-D en ont reçu 8 au total.

L'étude anglaise a randomisé 363 patientes en 2 groupes comparables^[4]. Comme les autres études, cette étude ouverte a induit un biais de performance. Le reste du devis était bien construit. La faible puissance de l'étude n'a toutefois permis de trouver qu'une tendance de supériorité pour le groupe AD. Les auteurs expliquent aussi la faible différence entre les groupes par le fait que l'association d'une anthracycline et d'une taxane serait moins efficace qu'une administration séquentielle, comme le démontre les trois autres études.

Les quatre études citées pourraient avoir un biais de détection. Les investigateurs impliqués dans la détection des événements connaissaient les traitements utilisés. Toutefois, les mesures étaient bien définies à l'avance et bien objectivées.

5.4 Guides de pratique clinique

Un guide de pratique clinique canadien a été publié en 2004 portant sur le traitement du cancer du sein de stade III ou localement avancé^[16]. Avec les données probantes disponibles à l'époque, on recommandait, pour une chimiothérapie néoadjuvante, un régime à base d'anthracyclines. Les taxanes étaient encore en investigation.

Cancer Care Ontario et son programme de soins fondé sur les preuves a publié en 2004, un rapport sur le rôle des taxanes (paclitaxel et docetaxel) en néoadjuvant^[15]. Ils ont inclus dans leur analyse des études de phase II et III, des données publiées et présentées en abrégés. Ceux-ci recommandent qu'une taxane puisse être offert aux patientes qui recevraient une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthacyclines. Leurs recommandations n'ont pas été incluses dans ce travail à cause des critères d'inclusion des études différents de ce document.

Le groupe d'experts américains du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a publié dans son guide de pratique clinique, une section sur la chimiothérapie néoadjuvante^[17]. Les experts recommandent que toutes les chimiothérapies administrées actuellement dans un contexte adjuvant puissent être disponibles comme traitement préopératoire.

5.5 Études en cours

Le NCI étudie actuellement l'efficacité du docetaxel en combinaison avec l'épirubicine en comparaison avec le FEC, suivi de radiothérapie et chirurgie (NCT00017095). Cette étude de phase III recrute actuellement. Le même organisme étudie le docetaxel en combinaison ou en séquence avec capecitabine en plus d'une chimiothérapie à base de cyclophosphamide et d'épirubicine (NCT00288002). D'autres études se font actuellement en Europe. Ces résultats devraient être disponibles d'ici quelques années.

Une autre molécule, le paclitaxel lié aux protéines, est actuellement en études en Amérique du Nord et verra sa commercialisation sous peu. Cette molécule pourrait changer aussi les standards de traitement.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux

Le docetaxel n'est pas dépourvu d'effets indésirables. Dans toutes les études, les taux de leucopénie, neutropénie et neutropénies fébriles étaient plus importants avec le docetaxel qu'avec les autres comparateurs. On note également plus de réduction de doses, d'abandon de traitement et de recours à une thérapie de support à base de G-CSF.

Effets indésirables	Bear HD 2006 (B-27) ^[19]	von Mickwitz G 2005 (Geparduo) ^[3]	Evans, TRJ 2005 (ACCOG) ^[4]	Smith IC 2002 (Aberdeen) ^[2]
Nausées	1%	n/r	0.8%	n/r
Vomissements	0.5%	4-10%	0.7%	n/r
Alopécie	45%	91.1-94.2%	n/r	n/r
Neuropathie	n/r	0.4%	n/r	n/r
Leucopénie	0.5%	53.7-66.3%	n/r	40-48%
Neutropénie	n/r	44.7-57.8%	n/r	46-60%
Neutropénie fébrile	21.2%	1-2.6%	24%	n/r
Anémie	n/r	n/r	n/r	0
Stomatite	2.2%	3.8-7.7%	3%	n/r
Réduction de dose	19.3%	n/r	15%	n/r
Arrêt du traitement à cause d'effets indésirables	10.9%	6%-16.4%	3.5%	5%
Support de g-CSF requis	16.6-21.1%	n/a	n/r	n/r

n/r : non rapporté

n/a : non applicable, les patientes du groupe AD recevaient G-CSF en prophylaxie primaire

6.2 Précautions et contre-indications^[10]

6.2.1 Précautions

Il est nécessaire d'administrer une pré-médication avant le docetaxel pour réduire le risque de réactions d'hypersensibilité et l'œdème périphérique.

Dexaméthasone : 8 mg po bid x 6 doses à débiter la veille du docetaxel.

Ajustements de doses :

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

LSN : limite supérieure de la normale

6.2.2 Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité : Contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au docétaxel ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80.
- ◆ Numération globulaire : Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez des patients ayant un nombre de neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/L$
- ◆ Insuffisance hépatique : Le docétaxel est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère

6.3 Données disponibles dans la grossesse ^[10, 23-25]

Certaines données animales suggèrent que le docétaxel n'entraîne pas d'effet tératogène manifeste chez le fœtus, mais que des effets embryotoxiques et foetotoxiques sont observables (mortalité intra-utérine, réduction du poids et retard d'ossification) lorsqu'une toxicité maternelle se manifeste.

Aucune donnée du passage transplacentaire du docétaxel n'est disponible chez l'humain. Un seul rapport d'exposition au docétaxel, débuté après la période d'organogenèse (2^e trimestre) chez une femme enceinte avec cancer du sein métastatique et poursuivi jusqu'à la 30^e semaine de gestation, a été publié. Le développement du bébé apparaît normal à 20 mois de suivi (à la naissance : poids et score Apgar normaux).

Paclitaxel : embryotoxicité rapportée dans les données animales (mais possiblement liée en partie au véhicule). Seulement deux rapports d'exposition chez l'humain, aux 2^e et 3^e trimestres, ont été publiés, et les données concernant les deux bébés semblaient normales à 15 et 30 mois de suivi respectivement.

6.4 Données disponibles dans l'allaitement ^[10, 23-25]

Le passage du docétaxel dans le lait maternel est inconnu. La demi-vie totale d'environ 12 heures suggère que le docétaxel peut demeurer 3 à 4 jours dans le système maternel après l'administration de la dernière dose. Cependant, le paclitaxel se concentre dans le lait maternel chez la rate, et comme la cinétique du docétaxel dans le lait maternel est inconnue, l'allaitement ne peut être recommandé lors de l'administration du docétaxel.

SECTION 7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Médicaments	Coûts par cycle pour un patient moyen de 1.7m ²	Nombre de cycles habituels	Coût total d'un traitement
Docetaxel SEUL (100 mg/m²)	1973,00\$	variable	
5FU + épirubicine + cyclophosphamide suivi de docetaxel (FEC100- docetaxel)	925,00\$ 1973,00\$	FEC x 3 → D x 3	8694,00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide (AC)	111,00\$	4	444,00\$
5FU + doxorubicine + cyclophosphamide (FAC)	96.00\$	6	574.00\$
5FU + épirubicine + cyclophosphamide (FEC100)	925.00\$	6	5550,00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide suivi de docetaxel (AC-D)	111,00\$ 1973,00\$	AC x 4 → D x 4	8336,00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel (AC-T)	111,00\$ 1854,00\$	AC x 4 → T x 4	7860,00\$

Les traitements actuels généralement utilisés en thérapie néoadjuvante sont le AC, le FEC ou le FAC. Ces thérapies sont aussi utilisées en traitement adjuvant (après la chirurgie). Le coût de l'utilisation de ces chimiothérapies est donc le même en adjuvant qu'en néoadjuvant.

Il est difficile d'estimer le nombre de traitements néoadjuvants administrés dans les CHUs. On ne connaît pas non plus la proportion des traitements actuels à base d'anthracyclines qui seraient changés pour un traitement à base de docetaxel. On ne connaît pas non plus le taux d'utilisation du docetaxel en traitement adjuvant, le docetaxel venant à peine d'être incorporé dans cette thérapie. L'autre taxane disponible actuellement est le paclitaxel. Certains centres l'utilisent dans la thérapie néoadjuvante.

7.2 Données pharmacoéconomiques

Aucune étude portant sur la pharmacoéconomie de l'utilisation du docetaxel en traitement néoadjuvant du cancer du sein n'a été répertoriée. Quelques études portant sur le traitement du cancer métastatique sont publiées.

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

La chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein n'est pas le standard de traitement pour toutes les patientes. Par contre, ce traitement apporte des bénéfices clairs au niveau de la réponse pathologique et clinique et permet d'obtenir plus de chirurgie de conservation et de « downstaging » de la maladie chez les patientes avec une tumeur de taille importante ou un cancer du sein inflammatoire. Les données concernant la survie et la survie sans évolution de la maladie sont limitées et surtout non significatives pour l'instant.

Il n'est pas clair que les avantages sur la réponse pathologique et clinique se répercutent sur la survie. Les études semblent trop jeunes ou manquent de puissance pour voir une différence à ce niveau. Ainsi, la thérapie néoadjuvante n'a pas remplacé le standard adjuvant. Il semble plus évident que certaines populations bénéficient plus de ce traitement. L'incorporation du docetaxel à ce régime est possible. Les taux de réponse pathologique complète et réponse clinique complète sont plus importantes avec le docetaxel qu'avec les autres comparateurs.

Il est à noter également que les patientes avec un cancer du sein localement avancé qui ne reçoivent pas de chimiothérapie en thérapie néoadjuvante, en reçoivent en traitement post-opératoire, L'utilisation du docetaxel comme traitement adjuvant a récemment démontré un bénéfice sur la survie.

Sur les 4 études discutées, une seule étude aurait démontré un avantage de survie. Ces résultats ont été présentés à un congrès de 2004 mais la mise à jour n'a pas encore été officiellement publiée. Par contre, l'étude B-27 n'a pas réussi à prouver cet avantage. L'étude anglaise avait un suivi de seulement de 32 mois et n'a pas pu démontrer un avantage de survie. L'étude Geparduo n'a pas encore publié ses résultats de survie et de survie sans maladie.

La toxicité et les coûts sont également plus importants avec le docetaxel.

Recommandation PGTM :

Même si plusieurs questions demeurent non résolues, les données récentes suggèrent un bénéfice de l'utilisation du docetaxel en traitement néoadjuvant au niveau des taux de réponses pathologique et clinique complète et des taux de chirurgie de conservation sans toutefois démontrer un avantage de survie. Le PGTM suggère que le docetaxel puisse être offert comme une option de traitement chez des patientes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie qui conduirait à une chirurgie de conservation. Le docetaxel devrait être utilisé en séquence, plutôt qu'en combinaison, après un traitement à base d'anthracyclines. Il est encore trop tôt pour recommander ce traitement comme thérapie standard.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Nathalie Letarte, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Auteur section pédiatrique :

Catherine Dehaut, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire, Hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Réviseur :

D^r Louise Yelle, hémato-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

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

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

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

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

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

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

D^{re} Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Titre du document :

(Docetaxel) Taxotère^{md} dans le traitement néo-adjuvant du cancer du sein

Version du :

29 juin 2006

Approbation par le comité scientifique :

29 juin 2006

Disponible sur le site web du PGTM à : www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Bear, H.D., et al., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(13): p. 2019-27.
2. Smith, I.C., et al., Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(6): p. 1456-66.
3. von Minckwitz, G., et al., Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(12): p. 2676-85.
4. Evans, T.R., et al., Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(13): p. 2988-95.
5. Société canadienne du cancer et Statistiques Canada. 2006 [cited; Available from: <http://www.cancer.ca>].
6. Wolmark, N., et al., Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of National Cancer Inst Monogr*, 2001. **30**: p. 96-102.
7. Van der Hage, J., et al., Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for research and treatment of cancer trial 10902. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. **19**(22): p. 4224-37.
8. Broët, P., et al., Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomised trial. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1999. **58**: p. 151-8.
9. PGTM., Le docetaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Programme de gestion thérapeutique des médicaments, 2006.
10. Sanofi-Aventis, Monographie du Taxotère (docetaxel). 2005.
11. Drugdex System. Thomson Micromedex [cited; Expires June 2006:].
12. Bear, H.D., Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Seminars in Oncology*, 1998. **25**(2(suppl 3)): p. 3-12.
13. Goble, S. and H.D. Bear, Emerging roles of taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer: the potential and the questions. *Surgical Clinics of North America*, 2003. **83**(4): p. 943-71.
14. Valero, V., et al., Primary chemotherapy in the treatment of breast cancer: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clinical Breast Cancer*, 2002. **3**(suppl 2): p. S63-8.
15. Trudeau, M., et al., The role of taxanes in neo-adjuvant chemotherapy for women with non-metastatic breast cancer. Program in evidence-based care, 2004.
16. Shenkier, T., et al., Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer.[see comment]. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 2004. **170**(6): p. 983-94.
17. Network., N.C.C. Practice guidelines in Oncology: Invasive Breast Cancer. 2006 [cited 2006 May 15].

18. Heys, S.D., T. Sarkar, and A.W. Hutcheon, Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Research & Treatment*, 2005. **90**(2): p. 169-85.
19. Bear, H.D., et al., The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.[see comment]. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(22): p. 4165-74.
20. Albain, K., G. SJ., and P. Ravdin, Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002. **21**(37a): p. 143.
21. Citron, M., D. Berry, and C. Cirincione, Randomised trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**: p. 1431-9.
22. Berry, D., C. Cirincione, and I. Henderson, Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB & US Breast Intergroup. *Breast Cancer Research & Treatment*, 2004. **88**(s17): p. 29.
23. Briggs, C., R. Freeman, and S. RYaffe, *Drugs in pregnancy and lactation.*, ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005, Philadelphia,PA. 1231.
24. De Santis, M., et al., Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *European Journal of Cancer Care*, 2000. **9**(4): p. 235-7.
25. Brunel, P., et al., Reproductive and developmental toxicity studies of a novel anticancer, docetaxel. *Teratology*, 1995. **51**: p. 214a.

ANNEXE 1

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Évaluer l'efficacité du docetaxel en thérapie néo-adjuvante du cancer du sein

Population visée : cancer du sein opérable

Intervention visée : docetaxel en thérapie néoadjuvante

Interventions alternatives : chimiothérapie à base d'anthacyclines en néoadjuvant ou thérapies adjuvantes

Les issues d'intérêt : survie globale, survie sans évolution de la maladie, survie sans récurrence, réponse clinique, réponse pathologique.

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude de phase III	Études de phase I ou II, abrégés de communication
Patients	Cancer du sein localement avancé opérable	Cancer du sein métastatique ou non opérable
Type d'intervention	Docetaxel en thérapie néoadjuvante	Docetaxel en thérapie adjuvante
Langue	Anglais, français	Autres langues

ANNEXE 2

MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

La stratégie de recherche a été effectuée le 6 janvier 2006 , à l'aide de Medline dans les bases de données suivantes Pubmed.

Les mots clés suivants ont été utilisés :

« Breast neoplasms, neoadjuvant chemotherapy, preoperative chemotherapy, primary chemotherapy, docetaxel, taxotere »

La mise à jour « Auto-alert » de Cubby a été utilisée.

Les références des articles répertoriés et les sites web des congrès majeurs ont été consultés.

ANNEXE 3

LEXIQUE OU TRADUCTION DES TERMES UTILISÉS

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

ANNEXE 4

LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS DES RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ABRÉVIATION	MÉDICAMENTS
TAC	Docetaxel + doxorubicine + cyclophosphamide
FEC100- docetaxel	5FU + epirubicine + cyclophosphamide x 3 cycles suivi de docetaxel seul x 3 cycles
AC	Doxorubicine + cyclophosphamide
CVAP	Cyclophosphamide + vincristine + doxorubicine + prednisone
FAC	5FU + doxorubicine + cyclophosphamide
FEC100	5FU + epirubicine (100 mg/m ²) + cyclophosphamide
CEF (NCIC)	5FU + epirubicine + cyclophosphamide p.o.
AC-T	Doxorubicine + cyclophosphamide x 4 cycles suivi de paclitaxel seul x 4 cycles (q 3 semaines)