



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

DOCETAXEL (TAXOTÈRE^{MD}) dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Évaluation complète

Version initiale : 15 décembre 2005
Mise à jour décembre 2007
Revue de littérature complète en date du 1-12-07

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



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 13 décembre 2007

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	6
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	7
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	8
3.1 <i>Mécanisme d'action</i>	8
3.2 <i>Posologie et administration</i>	8
3.2.1 <i>Dose adulte</i>	8
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.1 <i>Paramètres pharmacocinétiques</i>	9
4.2 <i>Interactions majeures reconnues et mécanismes impliqués</i>	9
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	10
5.1 <i>État de la littérature dans la maladie concernée</i>	10
5.2 <i>Évaluation de l'efficacité clinique</i>	10
5.3 <i>Études retenues pour analyse</i>	14
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	18
6.1 <i>Effets indésirables sérieux</i>	18
6.2 <i>Précautions et contre-indications</i>	19
6.2.1 <i>Précautions</i>	19
6.2.2 <i>Contre-indications</i>	19
6.3 <i>Données disponibles dans la grossesse</i>	19
6.4 <i>Données disponibles dans l'allaitement</i>	19
SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES	20
SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	21
8.1 <i>Coût d'acquisition pour les hôpitaux</i>	21
8.2 <i>Données pharmacoéconomiques</i>	21
SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	22
SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS	23
SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	24
ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	25
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	26
ANNEXE 3 ÉTUDES DE PHASE III EN COURS, RÉSULTATS NON PUBLIÉS MAIS PRÉSENTÉS EN ABRÉGÉS DE COMMUNICATION ET NON RETENUS DANS L'ANALYSE	27
ANNEXE 4 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES	28
ANNEXE 5 LEXIQUE OU TRADUCTION DES TERMES UTILISÉS	29
ANNEXE 6 TABLEAU COMPARATIF DES RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIES UTILISÉS EN TRAITEMENT ADJUVANT	30
ANNEXE 7 LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS DES RÉGIMES DE CHIMIOTHÉRAPIE	31

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

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Québec et la deuxième cause de mortalité par cancer. Depuis les dernières décennies, plusieurs traitements de chimiothérapie adjuvante à la chirurgie ont été étudiés. Avec le temps, le traitement à base d'anthracyclines a remplacé le traitement de CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5FU). Plusieurs régimes d'anthracyclines ont été développés. On leur a ensuite ajouté le paclitaxel comme traitement séquentiel. Toutefois, ces changements n'ont que modestement amélioré la survie.

Le docetaxel est utilisé depuis quelques années dans le traitement du cancer du sein métastatique avec des résultats intéressants sur la prolongation des intervalles sans progression. Le paclitaxel, une autre taxane, a démontré une activité dans le traitement adjuvant du cancer du sein. L'utilisation précoce du docetaxel dans la thérapie pourrait être intéressante. Plusieurs études ont été publiées pour tenter d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du docetaxel en traitement adjuvant. D'autres sont toujours en cours.

Martin et al ont étudié le docetaxel en association avec le cyclophosphamide et la doxorubicine en comparaison au traitement de FAC (5-FU, cyclophosphamide et doxorubicine) chez des patientes âgées de moins de 70 ans atteintes d'un cancer du sein opéré, avec atteinte ganglionnaire. L'étude de 1491 patientes a démontré de façon statistiquement significative que le TAC entraînait une amélioration de la survie sans évolution de la maladie, une amélioration de la survie globale, une augmentation des effets indésirables et une détérioration de la qualité de vie pendant les traitements qui est toutefois redevenue comparable un an après la fin de la chimiothérapie.

L'étude de Roche et al a également démontré un avantage de survie sans évolution de la maladie et un avantage du taux de survie globale à 5 ans chez des patientes avec cancer du sein de stade I à III qui avaient reçu 5-FU, épirubicine et cyclophosphamide (FEC100) x 3 cycles suivis de Docetaxel x 3 cycles par rapport aux patientes n'ayant reçu que du FEC100 pour 6 cycles. La neutropénie fébrile était l'effet indésirable le plus rapporté avec le groupe docetaxel. Deux autres études ont démontré un avantage de survie sans maladie sans toutefois démontrer de façon statistiquement significative un avantage au niveau de la survie globale.

L'étude FIN-Her évaluait le Docetaxel-FEC au vinorelbine-FEC avec ou sans trastuzumab (un traitement non utilisé en Amérique du Nord) chez des patientes avec cancer du sein avec atteinte ganglionnaire ou avec tumeur de plus de 2 cm. L'utilisation du docetaxel réduisait le risque de récurrence de 42%.

L'étude de Jones a quant à elle évalué le docetaxel en combinaison avec cyclophosphamide (TC) par rapport à la combinaison standard doxorubicine-cyclophosphamide (AC). Le taux de survie sans évolution de la maladie était supérieur pour les patientes ayant reçu le docetaxel. La différence pour le taux de survie global n'était pas significative au moment de la publication, jusqu'à la présentation d'une mise à jour avec un suivi plus long lors d'un congrès en décembre 2007.

Les effets indésirables du docetaxel s'ajoutent aux effets de la chimiothérapie à laquelle il est associé. Toutes les études ont démontré plus de neutropénie fébrile, de fatigue, de myalgie et de neuropathies avec l'ajout de docetaxel.

Étude	Survie sans évolution de la maladie à 5 ans	p	Taux de survie global à 5 ans	p
TAC	75%	0.001	87%	0.008
FAC	68%		81%	
FEC-100→D	78.4%	0.034	90.7%	0.013
FEC-100	73.2%		86.7%	
TC	85%(6 ans)	0.018	88% (6 ans)	0.045
AC	79% (6 ans)		84% (6 ans)	

Recommandation PGTM :

À la lumière des études publiées jusqu'à maintenant, l'utilisation du docetaxel en traitement adjuvant du cancer du sein en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (TAC) et le docetaxel pour 3 cycles suivant un traitement de FEC pour 3 cycles (FEC100-D) sont deux alternatives supplémentaires, plus efficaces mais plus toxiques et plus coûteuses que d'autres traitements déjà utilisés. Le traitement à base de cyclophosphamide et docetaxel (TC) est quant à lui une option intéressante pour les patientes qui ne pourraient pas recevoir d'anthracyclines. Ces 3 traitements n'ont toutefois pas tous été comparés à AC, ou AC→T, ni entre eux.

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 5800 cas seront diagnostiqués au Québec en 2005^{1,2}. Plusieurs facteurs pronostiques permettent maintenant d'individualiser la thérapie des patientes.

Le cancer du sein localement avancé est traité depuis plusieurs années par chirurgie, suivie ou précédée de chimiothérapie et radiothérapie selon les cas. Plusieurs combinaisons de chimiothérapie ont été étudiées par le passé et sont devenues des standards de pratique. Depuis les années 80, les anthracyclines sont devenues partie intégrante de la chimiothérapie adjuvante. Dans les années 90, pour les patientes avec atteinte ganglionnaire, on a incorporé le paclitaxel à la thérapie adjuvante avec des résultats intéressants au niveau de la survie. On a même tenté la chimiothérapie dose-intensité à base d'anthracycline et de paclitaxel. Ce traitement est devenu le standard américain.³⁻⁷

Le docetaxel est une taxane synthétique qui est actuellement utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique. Son utilisation précoce dans l'arsenal thérapeutique est tentante, surtout avec les résultats intéressants obtenus avec le paclitaxel.

Plusieurs études de phases III publiées au cours de la dernière année ont évalué l'effet du docetaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein. D'autres études évalueront l'effet du docetaxel dans le traitement néo-adjuvant du cancer du sein (cf. évaluation complète sur le docetaxel dans le traitement néo-adjuvant du cancer du sein). D'autres résultats d'études en cours ont été présentés sous forme d'abrévés dans différents congrès internationaux.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nom générique	Docetaxel
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) ⁸
Nom du manufacturier	Sanofi-Aventis
Classe pharmacologique	Antinéoplasique (10:00)

Statut du médicament auprès des agences régulatrices

	Indications dans le cancer du sein	Date d'approbation pour le traitement adjuvant du cancer du sein
Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index_f.html et information médicale du manufacturier	Administré en association avec la doxorubicine et la cyclophosphamide dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire opérable	14 décembre 2006
Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) www.fda.gov/cder/foi/label/2004	Traitement adjuvant du cancer du sein en association avec doxorubicine et cyclophosphamide	19 août 2004
Communauté Européenne (CE) : www.emea.eu.int/index/indexh1.htm	Traitement adjuvant du cancer du sein en association avec doxorubicine et cyclophosphamide	11 janvier 2005
RAMQ	Cancer du sein métastatique seulement	

***Information médicale du manufacturier** : Sanofi-Aventis, 24 octobre 2005

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action⁸

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

La posologie optimale du docetaxel en traitement adjuvant n'a pas encore été démontrée. Les doses utilisées varient d'une étude à l'autre et sont combinées avec différents médicaments : doxorubicine, cyclophosphamide, traitement séquentiel, etc. Plusieurs études de phase III sont actuellement publiées.

3.2.1 Dose adulte

La dose du docetaxel varie selon son utilisation. Lorsqu'utilisé en agent seul, la dose utilisée dans les études publiées varie de 80 mg/m² à 100 mg/m² iv. En association, la dose utilisée est 75 mg/m² iv. (Voir section 5.3)

Docetaxel en combinaison :

1. Docetaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m²+ cyclophosphamide 500 mg/m² iv aux 3 semaines x 6 cycles⁹
2. Docetaxel 75 mg/m² en association avec cyclophosphamide q 3 semaines x 4 cycles études en cours^{10, 11}

Docetaxel utilisé seul :

3. Docetaxel 100 mg/m² iv q 3 semaines x 3 cycles suivant un traitement de FEC100 q 3 semaines x 3 cycles¹²
4. Docetaxel 80 mg/m² iv q 3 semaines x 3 cycles précédant un traitement de FEC60 q 3 semaines x 3 cycles¹³

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques⁸

Paramètre	Valeurs chez l'adulte
Biodisponibilité	NA
T _{1/2} 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 impliqués⁸

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
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 ^{10, 12-14}

Le traitement adjuvant du cancer du sein a évolué depuis les dernières décennies. Il comprend maintenant l'utilisation des anthracyclines en association avec d'autres agents dont le cyclophosphamide et le fluorouracile. La paclitaxel est également utilisé de façon séquentielle aux anthracyclines. D'autres combinaisons sans anthracyclines sont également à l'étude (par exemple : docetaxel, carboplatin et trastuzumab).

Chez les patientes atteintes d'un cancer localisé sans atteinte ganglionnaire et selon les différents facteurs pronostics, le traitement adjuvant privilégié est le AC (doxorubicine + cyclophosphamide x 4 cycles) ou le CMF x 6 (cyclophosphamide, methotrexate et 5FU). Lorsqu'en présence d'une atteinte ganglionnaire, on privilégie le AC suivi de paclitaxel (doxorubicine + cyclophosphamide x 4 cycles suivi de paclitaxel seul x 4 cycles) ou les différents dosages de FEC (fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide x 6 cycles). Depuis peu, le trastuzumab, un anticorps monoclonal, a été ajouté à la thérapie adjuvante chez les femmes porteuses d'une tumeur qui surexprime l'oncogène Her-2 neu. La radiothérapie est ajoutée si la chirurgie effectuée a été une chirurgie conservatrice. L'hormonothérapie s'ajoute ensuite au traitement si les récepteurs hormonaux de la tumeur sont positifs.

Ces différents traitements ont permis de réduire le taux de rechute et d'augmenter la survie à différents degrés. L'ajout du docetaxel à la thérapie adjuvante vise à améliorer l'efficacité du traitement adjuvant.

5.2 Évaluation de l'efficacité clinique

Plusieurs études évaluant l'efficacité du docetaxel en traitement adjuvant sont actuellement en cours. Cinq études de phase III sont maintenant publiées. Les résultats préliminaires des autres études ont été présentés dans différents congrès et ne sont disponibles qu'en abrégés de communication. Ces résultats préliminaires sont présentés dans le tableau II à l'annexe 3 mais ne seront pas discutés, l'analyse de la qualité méthodologique de ces études ne pouvant être effectuée.

L'étude de Martin¹⁴ était randomisée, prospective, multicentrique et a recruté 1491 patientes. Les patientes randomisées devaient être âgées de moins de 70 ans et être porteuses d'un cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire. La chimiothérapie était administrée après une chirurgie (mastectomie, tumorectomie) et une dissection axillaire (la biopsie du ganglion sentinelle n'était pas pratique courante à l'époque). Les patientes avec un cancer métastatique ou localement avancé (T4, N2 ou N3, ou M1) n'étaient pas admises.

Les résultats d'efficacité ont été analysés selon le principe d'intention de traiter alors que les résultats d'innocuité ont été analysés selon les traitements reçus. Les caractéristiques des 2 groupes de patientes étaient bien équilibrées, sans différences significatives. Les patientes ont été stratifiées selon l'institution et le nombre de ganglions atteints (un à trois ou quatre et plus). L'objectif primaire de l'étude était la survie sans évolution de la maladie (temps de la randomisation jusqu'au premier événement entre la date de la rechute clinique ou la découverte d'un deuxième cancer ou le décès). Les objectifs secondaires incluaient la survie globale, les effets indésirables et la qualité de vie. Les patientes étaient randomisées à recevoir un traitement de TAC ou de FAC pour six cycles. Les patientes recevant le TAC recevaient une prophylaxie primaire de ciprofloxacine 500 mg po bid des jours 5 à 14 du cycle. Les patientes du bras FAC ne recevaient ce traitement qu'en prophylaxie secondaire suite à un épisode de neutropénie fébrile ou une infection. La prophylaxie primaire avec du G-CSF n'était pas permise. À la fin de la chimiothérapie, les patientes dont les récepteurs hormonaux de la tumeur étaient positifs recevaient tamoxifène 20 mg po die x 5 ans. La radiothérapie n'était obligatoire qu'après une chirurgie de conservation et avait lieu après la chimiothérapie.

Le suivi médian était de 55 mois (97% des patientes avaient complété un suivi de 45 mois). La survie sans récurrence de la maladie a été évaluée à 75% dans le bras TAC et 68% dans le bras FAC ($p=0.001$). Une analyse multivariée pour l'ajustement de l'atteinte ganglionnaire a permis de démontrer un HR de 0.72 (IC95% : 0.59, 0.88). Une régression linéaire ajustée selon l'atteinte ganglionnaire, l'âge, la taille de la tumeur, le grade histologique, le statut hormonal et le statut Her-2 a démontré un HR de 0.70 (IC95% : 0.58, 0.86). La survie globale ajustée selon le statut ganglionnaire est évaluée avec un HR de 0.70 (IC95% : 0.53, 0.91; $p=0.008$). L'analyse multivariée a démontré un HR de 0.68 (IC95% : 0.52, 0.89; $p=0.004$). La survie estimée à 5 ans est de 87% avec TAC et de 81% avec FAC ($p=0.008$).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents dans le groupe TAC (36.3% versus 26.6%, $p<0.001$). L'incidence de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 65.5% avec le TAC et de 49.3% avec FAC ($p<0.001$) tandis que l'incidence de la neutropénie fébrile était de 24.7% vs 2.5% pour les mêmes groupes. Plus de patientes du groupe TAC ont dû recevoir des transfusions. Vingt-cinq pour cent des patientes du groupe TAC ont souffert de neuropathies périphériques. On ne rapporte pas le nombre de patientes ayant nécessité une prophylaxie à base de G-CSF.

La qualité de vie des patientes était la même à la base (score 72). À la fin des traitements, le score de qualité de vie a diminué à 62 (IC95% : 61,64) pour le groupe TAC et à 69 pour le groupe FAC (IC95% : 67,70). À la première visite de suivi, ces scores ont ré augmenté dans les deux groupes à une valeur supérieure que la valeur de base (76 pour TAC et 75 pour FAC). Il n'y avait pas de différences significatives entre les scores obtenus aux visites de suivi subséquentes.

L'étude de Roché¹² et collaborateurs était également une étude multicentrique randomisée de phase III menée chez 1999 patientes porteuses d'un cancer du sein opéré de stade T1-3N+M0. Les patientes recevaient l'un ou l'autre des traitements suivants administrés aux 21 jours soit FEC-100 pour un total de six cycles ou FEC100-D (trois cycles de FEC-100 suivis de trois autres cycles de docétaxel). Le tamoxifène était administré aux femmes dont les récepteurs hormonaux de la tumeur étaient positifs. L'antibioprophylaxie et l'utilisation de facteur de croissance étaient interdites.

La radiothérapie n'était obligatoire qu'après une chirurgie de conservation et avait lieu après la chimiothérapie. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans évolution de la maladie à 5 ans et les objectifs secondaires étaient la survie globale et l'innocuité. Les résultats ont été analysés selon le principe d'intention de traiter.

Les caractéristiques des patientes étaient bien équilibrées dans les 2 groupes, sans différence significative à l'exception du statut des récepteurs hormonaux (positifs chez un plus grand nombre de patientes du groupe FEC-D, $p=0.02$). 996 patientes ont été randomisées au groupe FEC et 1003 au groupe FEC-D. Le suivi médian était de 60 mois. La survie sans maladie à 5 ans a été évaluée à 73.2% pour le groupe FEC et à 78.4% pour le groupe FEC-D ($p=0.012$). Une analyse multivariée pour l'ajustement des facteurs pronostics a permis de démontrer un HR de 0.82 (IC95% : 0.69, 0.99). Le taux de survie estimé à 5 ans a été de 86.7% avec FEC et de 90.7% avec FEC-D ($p=0.017$). Une analyse de sous-groupe non planifiée a démontré un bénéfice plus prononcé pour les patientes de plus de 50 ans traitées avec le FEC100-D. L'incidence de neutropénie fébrile et de stomatite a été supérieure chez les patientes du groupe FEC-D mais on a constaté une incidence plus élevée de neutropénies de grade 3 ou 4 et une plus grande utilisation de G-CSF chez les patientes du groupe FEC. Ces dernières ont également souffert de plus de nausées et vomissements de grade 3 et 4.

L'étude randomisée multicentrique de Jones et collaborateurs a été menée chez 1016 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I, II ou III¹⁰. Les patientes étaient assignées au groupe de traitement AC ou TC, administrés aux trois semaines pour quatre cycles. Les facteurs de croissance n'étaient pas permis et l'antibioprophylaxie était à la discrétion de l'investigateur. La radiothérapie et le tamoxifène, si indiqués, étaient administrés après la chimiothérapie. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans évolution de la maladie et l'objectif secondaire était le taux de survie. Cinq cent dix patientes ont été enrôlées dans le groupe AC et 506 patientes étaient dans le groupe TC. La randomisation a été stratifiée selon l'âge et le nombre de ganglions atteints. Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les 2 groupes de

traitement. La compliance au traitement était élevée; 93% et 95% des patientes ont terminé les 4 cycles de chimiothérapie prévus dans les groupes TC et AC respectivement. L'intensité des doses administrées dans les 2 groupes était maintenue (99.8 et 99.4%). Après un suivi médian de 66 mois, la survie sans évolution de la maladie à 5 ans était de 86% pour le groupe TC et de 80% pour le groupe AC (HR=0.67, IC95% (0.50-0.94), p=0.015). Le taux de survie à 5 ans était estimé à 90% pour le groupe TC et 87% pour le groupe AC (HR=0.76, IC95% (0.52-1.1), p=0.13). Une mise à jour au dernier San Antonio Breast Cancer Symposium en décembre 2007 a démontré un avantage de survie sans maladie (85% versus 79%, p=0.018) et un avantage de survie globale (88% versus 84%, p=0.045) pour le groupe TC avec un suivi plus long de 6.9 ans²¹. Les effets indésirables étaient similaires dans les 2 groupes sauf pour les myalgies, l'arthralgie et l'œdème qui étaient plus fréquents dans le groupe TC (p<0.01) et les nausées et vomissements significativement plus présents dans le groupe AC (p<0.01). La fièvre et la neutropénie ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe TC quoique de façon non statistiquement significative (p=0.07). Deux décès ont été rapportés pendant le traitement dans le groupe TC.

Joensuu et ses collaborateurs ont comparé le docetaxel et la vinorelbine administrés avant une chimiothérapie à base de FEC, avec ou sans trastuzumab en traitement adjuvant d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais avec une tumeur de plus de 2 cm et avec récepteurs progestérone négatifs¹³. Cette étude était randomisée, multicentrique et ouverte. La randomisation a été stratifiée selon le statut Her-2/neu des patientes. Les patientes porteuses d'un cancer exprimant le Her-2/neu étaient randomisées à recevoir ou non un traitement à base de trastuzumab en plus de la chimiothérapie prévue. Les patientes recevaient docetaxel 100 mg/m² iv q 3 semaines x 3 cycles suivi de FEC q 3 semaines x 3 cycles ou vinorelbine 25 mg/m² iv q semaines x 8 semaines suivi de FEC q3 semaines x 3 cycles et ce, avec ou sans trastuzumab administré aux semaines pendant la première phase du traitement. Après une analyse intérimaire, la dose de docetaxel a été réduite à 80 mg/m² à cause de la toxicité hématologique. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans récurrence de la maladie. Les objectifs secondaires évaluaient les effets indésirables, la toxicité cardiaque, le temps avant le développement de métastases à distance et la survie globale. L'antibioprophylaxie et l'utilisation des facteurs de croissance n'étaient pas acceptées en prévention primaire. Le risque de récurrence était réduit de 42% avec l'utilisation de docetaxel versus la vinorelbine (HR 0.58, IC95%(0.40-.85) p=0.005). Le risque de métastases à distance était également réduit de 44% avec le docetaxel (HR 0.56, IC95%(0.37-0.86) p=0.008). Il n'y avait toutefois pas de différence dans le taux de survie globale (HR 0.66, IC95% (0.38-1.17) p=0.15). Pour les 115 patientes avec surexpression du HER-2/neu, le trastuzumab a amélioré la survie sans récurrence de 58% (HR 0.42, IC95%(0.21-0.82) p=0.01) par rapport au groupe contrôle. Le risque de métastases à distances était également réduit chez les femmes ayant reçu le trastuzumab par rapport au groupe contrôle (HR 0.29, IC95%(0.13-0.64) p=0.002). La survie des femmes ayant reçu le trastuzumab par rapport aux femmes du groupe contrôle tendait également à être améliorée (HR 0.41, IC95%(0.16-1.08) p=0.07). L'utilisation du docetaxel a causé plus de fièvre neutropénique, stomatite, alopecie, problèmes au niveau des ongles, toxicité cutanée, réaction allergique, neuropathie et oedème que la vinorelbine. Cette dernière a causé plus de phlébite et d'augmentation des enzymes hépatiques. La réduction de la dose de docetaxel a permis de réduire l'incidence de fièvre neutropénique de 14.9% (p<0.001). L'ajout du trastuzumab dans les 2 groupes de traitement n'a pas augmenté l'incidence d'effets indésirables. Le docetaxel et la vinorelbine ont eu des effets semblables au niveau de la fraction d'éjection du ventricule gauche des patientes. Le trastuzumab n'a pas détérioré la fonction cardiaque des patientes.

L'étude de Bear comparait trois schémas de traitement bien différents : une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline (AC), une chimiothérapie néo-adjuvante à base de docetaxel (AC x 4, D x 4) et une chimiothérapie néo-adjuvante à base de AC, suivi de chirurgie et de chimiothérapie adjuvante avec docetaxel. Pour cette étude randomisée, ouverte, multicentrique, 2411 femmes ont été réparties dans les 3 groupes. L'objectif primaire était la survie globale, la survie sans évolution de la maladie et les objectifs secondaires mesuraient la réponse pathologique complète suite à la chimiothérapie néo-adjuvante. Les patientes recevaient du tamoxifène 20 mg pendant 5 ans dès le premier jour de la chimiothérapie, et ce

sans égard au statut des récepteurs hormonaux. La radiothérapie était administrée chez patientes avec chirurgie conservatrice seulement. Il n'y a pas eu de différence significative de survie globale ni de survie sans maladie entre les 3 groupes de traitement. Par contre, le taux de réponse pathologique complète a été amélioré chez les patientes ayant reçu le docetaxel avant la chirurgie. Les toxicités de grade 4 ont été plus importantes chez les patients ayant reçu du docetaxel (23.4% versus 10.3%), surtout en ce qui concerne la neutropénie fébrile.

5.3 Études retenues pour analyse

Tableau I.

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Martin M et al. ¹⁴	1491	Biais de performance	Étude de phase III randomisée ouverte (BCIRG 001)	Femme porteuse d'un cancer du sein localement avancé opéré avec atteinte ganglionnaire	Docetaxel 75 mg/m ² + doxorubicine 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 mg/m ² (TAC) iv q21 jours x 6 cycles versus 5FU 500 mg/m ² + doxorubicine 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 mg/m ² (FAC) iv q21 jours x 6 cycles <ul style="list-style-type: none"> ◆ Les patientes des 2 groupes pouvaient recevoir du tamoxifène 20 mg die après la fin de la chimiothérapie si récepteurs oestrogènes et/ou progestérone +. ◆ Radiothérapie obligatoire si les patientes avaient reçu une chirurgie conservatrice et selon les centres pour mastectomie ◆ Patientes du groupe TAC recevaient une prophylaxie de ciprofloxacine 500 mg po bid les jours 5 à 14 de chaque cycle. 	Suivi médian de 55 mois <u>Survie sans maladie à 5 ans</u> : TAC: 75% FAC: 68% p =0.001 RR: 0.72 (IC :0.59-0.88) (Analyse multivariée avec ajustement pour statut ganglionnaire) <u>Survie globale</u> : TAC: 87% FAC: 81% p = 0.008 RR : 0.70 (IC :0.53-0.91) (Analyse multivariée avec ajustement pour statut ganglionnaire)	Neutropénie grade 3-4 : TAC : 65.5% FAC : 49.3 % p<0.001 Neutropénie fébrile : TAC : 24.7% FAC : 2.5% p<0.001 <u>Qualité de vie</u> : -Score initial idem -Fin des traitements : TAC 62 (IC : 61,64) FAC 69 (IC : 67,70) P=0.05 Retour à un niveau supérieur dans les 2 groupes à la première visite de suivi Cycles complétés : TAC 91.3% FAC 96.6% Doses intensité : TAC : 99% FAC : 98% Pas de différence pour tamoxifène ou radiothérapie entre les 2 groupes.

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Roché H et al. 2004 ¹² PACS01	1999	Biais de performance	Étude ouverte randomisée multicentrique de phase III	Patientes porteuses d'un cancer du sein T1-3N+M0, opéré	5FU 500 mg/m ² + epirubicine 100 mg/m ² + cyclophosphamide 500 mg/m ² (FEC100) iv q3 semaines x 6 vs 5FU 500 mg/m ² + epirubicine 100 mg/m ² + cyclophosphamide 500 mg/m ² x 3 suivi de docetaxel 100 mg/m ² iv q 3 semaines x 3 (FEC100-D) Tamoxifène x 5 ans pour les femmes avec récepteurs positifs	Survie sans maladie à 5 ans FEC100 : 73.2% FEC100-D : 78.4% p=0.012 HR : 0.82 (I: 0.69-0.99) P=0.034 Survie globale à 5 ans FEC100 : 86.7% FEC100-D : 90.7% p=0.013 HR : 0.73 (I : 0.56-0.94) p=0.05	Une analyse de sous-groupe non planifiée a démontré un avantage plus prononcé pour les patientes > 50 ans traités avec FEC100-D. Effets indésirables plus importants avec FEC100-D : neutropénie fébrile Intensité des doses : FEC : 97% FEC-D : 96.1%
Jones SE et al., ¹⁰ 2006, 2007 ²¹ US oncology	1016		Étude de phase III randomisée Ouverte multicentrique	Patientes avec cancer du sein stade I, II ou III opérable, opéré Tumeur > 1 cm	Doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv aux 3 semaines (AC) x 4 vs Docetaxel 75 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² (TC) iv aux 3 semaines x 4 Tamoxifène 20 mg die si récepteurs positifs Radiothérapie si besoin après la chimiothérapie	Suivi médian de 66 mois Survie sans maladie à 5 ans : AC : 80% TC : 86% p=0.015 HR 0.67 (IC95% 0.5-0.94) Survie globale à 5 ans : AC : 87% TC : 90% p = 0.13 HR 0.76 (IC95% 0.52-1.1) Mise à jour lors du SABCS, décembre 2007 Suivi médian de 6.9 ans Survie sans maladie à 6ans AC : 79% TC : 85% p=0.018 HR 0.69 (IC95% NR) Survie globale à 6 ans : AC: 84% TC: 88% p = 0.045 HR 0.73 (IC95% NR)	Intensité de dose : 99.8% TC 99.4% AC 93% 4 doses TC 95% 4 doses AC Effets indésirables : TC> AC grade 1-2 Myalgie, œdème, arthralgie (p<0.01) Neutropénie, fièvre (p<0.07) AC>TC grade 1-4 Nausées, vomissements (P< 0.01)

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Joensuu H et al. 2006 FINHER 13	1010 D-FEC 390 V-FEC 388 D- FECH 54 D-FEC 58 V- FECH 62 V-FEC 62		Étude de phase III randomisée Ouverte multicentrique	Patientes < 66 ans, avec cancer du sein opéré, ganglion positif ou ganglion négatif avec tumeur ≥ 2 cm et récepteurs progestérone négatifs	<p>Statut Her-2 – Docetaxel 100 (80)* mg/m² q 3 sem x 3 + FEC-600/60/600 mg/m² q 3 sem x 3 Ou Vinorelbine 25 mg/m² q sem x 8 + FEC-600/60/600 mg/m² x 3</p> <p>Statut Her-2 + Docetaxel 100 (80) mg/m² q3sem x 3 + FEC600/60/600 mg/m² q3sem x 3 +/- Trastuzumab (4 mg/kg dose 1 puis 2 mg/kg) q sem x 9 Ou Vinorelbine 25 mg/m² q sem x 8 + FEC600/60/600 mg/m² q3 sem x 3 +/- trastuzumab (4 mg/kg dose 1 puis 2 mg/kg) q sem x 9</p> <p>Tamoxifène 20 mg die x 5 ans si récepteurs positifs Radiothérapie si besoin après la chimiothérapie Le trastuzumab n'était pas administré avec le FEC. Antibiotiques et G-CSF en prévention secondaire seulement</p>	<p>Survie sans récurrence D-FEC versus V-FEC HR 0.58 IC95%(0.40-.85) p=0.005</p> <p>Risque métastases D-FEC versus V-FEC HR 0.56 IC95%(0.37-0.86) p=0.008</p> <p>Survie globale HR 0.66 IC95%(0.38-1.17) p=0.15</p> <p>Effet du trastuzumab Trastuzumab versus contrôle pour survie sans récurrence HR 0.42 IC95%(0.21-0.82) p=0.01</p> <p>Risque de métastases HR 0.29 IC95%(0.13-0.64) p=0.002</p> <p>Survie globale HR 0.41 IC95%(0.16-1.08) p=0.07 D : docétaxel, V : vinorelbine, FEC : 5FU, épirubicine, cyclophosphamide</p>	<p>*Dose de docetaxel réduite à 80 mg/m² à l'analyse intérimaire</p> <p>Intensité de dose : 94% 3 cycles D 95.1% 9 cycles V 100 mg : 64.7% 80 mg : 83.9% 25 mg : 82.4% FEC 98.6 et 98% des 3 cycles FEC 60 : 91.2, 93.1% Tamox : 71.1 et 73,8%</p> <p>Effets indésirables D > V : neutropénie fébrile, stomatite, alopecie, problème unguéal, réactions allergiques V > D : phlébite au site d'injection, aug AST/ALT</p> <p>FEVG</p>

Auteurs-Année	N	Biais	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Bear HD 2006 ¹⁵ (B-27)	2411	performance	Étude de phase III, prospective, ouverte, randomisée, multicentrique	Patientes avec cancer du sein opérable, T1c-3N0-1M0 ou T1-3N1M0.	<p>I. doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles (AC) suivi de chirurgie</p> <p>II. doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m² iv x 4 cycles (AC-D) suivi de chirurgie</p> <p>III. doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² iv jour 1 q21 jours x 4 cycles, suivi de chirurgie, suivi de docetaxel 100 mg/m² q3 semaines iv x 4 (AC-chx-D)</p> <p>*Tamoxifène 20 mg po die x 5 ans dès le premier jour de la chimio, sans égard au statut des récepteurs hormonaux.</p> <p>** Radiothérapie chez patientes avec chirurgies conservatrices seulement</p>	<p>Intention de traiter</p> <p>Objectifs primaires :</p> <p>Survie globale : AC-D : HR 0.97 p=0.82 AC-chx-D:HR= 1.08 p=0.51</p> <p>Survie sans maladie AC-D : HR 0.90 p=0.22 AC-chx-D:HR= 0.90 p=0.24</p> <p>Autres issues :</p> <p>Réponse pathologique complète : AC : 12.9% AC-D 26.1% p<0.0001 AC-chx-D 14.4% p<0.0001</p>	<p>- 97.8% des patientes ont terminé leurs 4 cycles de AC</p> <p>-9.4% des patientes du groupe I ont reçu une chimiothérapie de sauvetage dont une taxane.</p> <p>- 78.8% des patientes ont terminé les 8 cycles dans le groupe AC-D et 82.7% dans le groupe AC-chx-D.</p> <p>- 10.9% des patients ont cessé le docetaxel pour effets indésirables</p> <p><u>Toxicités :</u> AC : grade 4 : 10.3% D : grade 4 : 23.4% dont 21.2% neutropénie fébrile.</p>

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux

Les données disponibles pour les effets indésirables du docetaxel utilisé seul et citées dans la monographie du produit sont tirées d'un contexte métastatique et ne sont donc pas applicables ici.

Les effets indésirables du docetaxel s'ajoutent à la toxicité des autres chimiothérapies auxquelles il est associé. Dans toutes les études, l'incidence de d'effets indésirables de grade 3-4 pour la neutropénie, la neutropénie fébrile a été supérieure pour le groupe docetaxel. Les autres effets de grade 1 ou 2 fréquemment rapportés avec le docetaxel étaient l'asthénie, la fatigue, l'œdème, les myalgies, les nausées, les stomatites, l'alopécie et la neurotoxicité.

Effets indésirables	TAC* ¹⁴		FEC-D* ¹²		D-FEC** ¹³		TC** ¹⁰	
	Total	Grade 3 ou 4	Non gradé	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Anémie	91.5	4.3	-	0.7	66	0.5	5	<2
Neutropénie	71.4	65.5	-	28.1	1.6	98.5	1	61
Thrombocytopénie	39.4	2	-	0.4	3.7	0	<1	<1
Neutropénie fébrile	24.7		-	11.2	0	23	-	-
Infections neutropéniques	28.8	4.4	-	-	-	-	-	-
Infections	-	-	-	1.6	39.2	5	12	8
Alopécie	97.8	-	82.6	-	98	-	-	-
Asthénie	80.8	11.2	-	-	83	8.2	75	4
Nausées	80.5	5.1	-	11.2	-	-	51	3
Stomatite	69.4	7.1	-	5.9	71.1	2.7	33	<1
Aménorrhée	61.7	-	68.4	-	-	-	-	-
Vomissements	44.5	4.3	-	-	10.2	0.5	14	<1
Diarrhée	35.2	3.8	-	-	-	-	-	-
Œdème périphérique	33.7	0.5	4.8	-	61.6	1.6	34	<1
Myalgie	26.7	0.8	-	-	-	-	32	<1
Effets neurosensoriels	25.5	-	-	-	49.5	0.2	-	-
Anorexie	21.6	2.2	-	-	-	-	-	-
Arthralgie	19.4	0.5	-	-	-	-	-	-
Changement unguéal	18.5	0.4	10.3	-	55.9	-	-	-
Phlébites	-	-	-	-	8.9	0	11	1
Allergie	13.4	1.3	-	-	11.7	2	-	-

*En caractère gras : statistiquement significatif $p \leq 0.05$. - : non rapporté.

** : analyse statistique non disponible pour les effets indésirables

6.2 Précautions et contre-indications

6.2.1 Précautions⁸

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

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

6.3 Données disponibles dans la grossesse^{8, 16-18}

Certaines données animales suggèrent que le docetaxel 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 docetaxel n'est disponible chez l'humain. Un seul rapport d'exposition au docetaxel, débuté après la période d'organogénèse (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^{8, 16-18}

Le passage du docetaxel dans le lait maternel est inconnu. La demi-vie totale d'environ 12 heures suggère que le docetaxel 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 docetaxel dans le lait maternel est inconnue, l'allaitement ne peut être recommandé lors de l'administration du docetaxel.

SECTION 7. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

L'étude de Martin¹⁴ et collaborateurs a comparé les traitements TAC vs FAC. Cette étude randomisée, multicentrique de phase III utilisait une méthodologie adéquate et peu discutable. Les résultats sont intéressants et se comparent à d'autres résultats de chimiothérapies adjuvantes. L'étude ne comportait pas de traitement à l'insu mais les variables étudiées étaient objectives sauf pour les effets indésirables et la qualité de vie. De plus, les résultats d'efficacité ont été analysés par un comité indépendant externe. Les patientes du groupe TAC ont reçu une prophylaxie primaire à base d'antibiotique. Le fait que les patientes n'aient pas été traitées également dans le contexte de l'étude aurait pu également renforcer ce biais de performance en faveur du groupe TAC. Par contre, le taux de neutropénie de grade 3 ou 4 et de neutropénie fébrile a été plus important dans le groupe TAC que dans le groupe FAC. Les patientes des 2 groupes ont reçu la majorité des traitements prévus, et l'intensité des doses a été respectée. Cette étude a été la première à démontrer un avantage de survie et de survie sans évolution de la maladie avec l'utilisation du docetaxel en traitement adjuvant.

Une autre étude de phase III publiée en 2006 par Roché et collaborateurs¹² était également randomisée et multicentrique. Les traitements n'étaient pas administrés à l'insu des patients ou du personnel soignant mais les variables étudiées étaient objectives et la méthodologie adéquate, minimisant ainsi l'effet de ce biais. Le tamoxifène a été administré après la fin de la chimiothérapie selon la pratique actuelle. Au début de l'étude, les patients pouvaient recevoir du tamoxifène sans égard au statut des récepteurs hormonaux. Un amendement a par la suite exigé que seules les femmes avec récepteurs hormonaux positifs puissent recevoir le tamoxifène. Plus de femmes dans le groupe FEC-D avaient des récepteurs hormonaux positifs. Par contre, autant de femmes ont reçu du tamoxifène dans les 2 groupes. Les auteurs ont également effectué plusieurs analyses de sous-groupe, et ont entre autres démontré un avantage d'un traitement avec docetaxel pour les femmes avec moins de quatre ganglions atteints et pour les femmes âgées de plus de 50 ans. Ces analyses semblent intéressantes mais des conclusions franches ne peuvent en être tirées d'un point de vue statistique. L'étude a également comparé deux traitements de même durée (6 cycles chacun) contrairement aux études où l'on comparait 4 cycles de AC à 4 cycles de AC suivi de 4 cycles de paclitaxel. La quasi-totalité des patientes de chaque groupe a reçu les 6 cycles de chimiothérapie prévue. Cette étude a corroboré les résultats de l'étude de Martin en concluant à une supériorité d'un traitement à base de docetaxel en traitement adjuvant du cancer du sein en ce qui a trait de la survie et la survie sans évolution de la maladie.

L'étude de Jones¹⁰ avait le même devis que les précédentes et était bien construite sans biais additionnel. Les caractéristiques des deux groupes de patientes étaient similaires. Le tamoxifène a été utilisé seulement chez les patients ayant des récepteurs hormonaux positifs et ce nombre était similaire dans les 2 groupes. Plus de 93% des patientes dans chaque groupe ont reçu les 4 cycles prévus de traitement. L'étude a démontré un avantage du docetaxel en combinaison avec le cyclophosphamide pour la survie sans évolution de la maladie mais pas pour la survie globale. Les auteurs expliquent cette différence par le suivi trop court des patients (66 mois). Cette différence pourrait également s'expliquer par une durée de traitement de 4 cycles seulement, plusieurs des traitements actuels utilisés comportent de 6 à 8 cycles de traitement et la durée de la chimiothérapie administrée pourrait être en cause.

L'étude de Joensu¹³ a un devis plus compliqué. Ils ont procédé à une double randomisation, ce qui résulte en 6 groupes de traitements différents et complexifie l'analyse. Ils ont tout de même regroupé les patients en deux groupes pour analyser les résultats.

L'étude de Bear¹⁵ évaluait surtout l'effet de la chimiothérapie néo-adjuvante. Les résultats sont un peu décevants en ce qui concerne l'efficacité des traitements du seul docetaxel après la chirurgie.

Les autres études de phase III avec résultats préliminaires sont présentées à titre informatif dans le tableau de l'annexe 3. Les résultats de ces autres études sont attendus. Seulement certains résultats semblent significatifs au moment de l'analyse intérimaire.

SECTION 8. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

8.1 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)	1984.00\$	variable	
Docetaxel (TAC)	1695.00\$	6	10170.00\$
5FU + epirubicine + cyclophosphamide suivi de docetaxel (FEC100- docetaxel)	928.00\$ + 1984.00\$	FEC x 3 → D x 3	8736.00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide (AC)	77.00\$	4	444.00\$
5FU + doxorubicine + cyclophosphamide (FAC)	71.00\$	6	426.00\$
5FU + epirubicine + cyclophosphamide (FEC100)	928.00\$	6	5568.00\$
5FU + epirubicine + cyclophosphamide CEF (NCIC)	938.00\$	6	5628.00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel (AC-T)	77.00\$ + 410.00\$	AC x 4 → T x 4	1948.00\$
Doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel en dose intensité avec support G-CSF et erythropoietine (AC-Tq14jours)	IDEM + coût du filgastrim et erythropoietine achetés à l'extérieur	AC x 4 → T x 4	1948.00\$

Il en coûte 5568\$ pour traiter un patient avec 6 cycles de FEC-100. Si ce patient devait recevoir FEC100 x 3 suivi de docetaxel x 3 à la place, il en coûterait 3168\$ de plus par patient. L'expérience actuelle des différents CHUs démontre que les cliniciens semblent utiliser le régime FEC100 x 3 suivi de Docetaxel x 3, beaucoup plus que le TAC. Une forme générique de paclitaxel est actuellement utilisée expliquant le prix plus faible pour cette taxane.

8.2 Données pharmacoéconomiques

Quelques études ont évalué l'impact économique du docetaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique¹⁹¹⁸. Aucune étude pharmacoéconomique n'a été répertoriée à ce jour dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec le docetaxel. Le groupe NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) a publié un document à l'automne 2006 sur la pharmacoéconomie de l'utilisation du docetaxel en association avec cyclophosphamide et doxorubicine (TAC) dans le traitement adjuvant du cancer du sein²⁰. L'analyse soumise à NICE par le manufacturier estimait un gain par QALY de £9800 avec le TAC par rapport au FAC tel que mesuré dans l'étude de Martin. Le comité de NICE a refait des analyses en comparant le TAC à d'autres régimes comme le FEC-100 et le FEC-D. Le comité a estimé que le gain par QALY était supérieur aux prédictions du manufacturier mais probablement inférieur au seuil de £35,000. Le comité a donc établi que l'utilisation du TAC pourrait être une alternative coût-efficace aux traitements adjuvants déjà utilisés.

SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

À la lumière des données publiées, le docetaxel possède une activité dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade avancé. Son association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide a démontré une amélioration de la survie et une diminution du risque de rechute par rapport au FAC, des résultats similaires en terme d'efficacité à d'autres chimiothérapies. Il a également été démontré supérieur lorsque combiné de façon séquentielle au FEC par rapport à une chimiothérapie sans docetaxel, et ce tant au point de vue de la survie sans évolution de la maladie et sur la survie globale. Même l'étude de docetaxel en combinaison avec cyclophosphamide a démontré un avantage de survie globale avec un suivi plus long. D'autres ont démontré un avantage de survie sans maladie sans réussir à obtenir un avantage de survie globale.

Le comparateur utilisé dans l'étude (FAC) n'est pas le standard de traitement actuellement utilisé en Amérique du Nord pour traiter le cancer du sein localement avancé. Les doses de 5FU et cyclophosphamide sont inférieures au protocole FAC ou CEF habituellement utilisés. La dose de doxorubicine utilisée dans l'étude est de 50 mg/m². Les doses acceptées dans la communauté scientifique varient entre 240 mg et 360 mg de doxorubicine ou équivalent (le AC ou AC→T utilise 60 mg/m² x 4. Les doses d'epirubicine sont également plus importantes dans les différents traitements de FEC, soit 100 mg/m² x 6 cycles). Le FEC100-D a été comparé à ce standard et est donc plus proche de notre pratique usuelle.

La population étudiée dans les études reflète relativement bien la population traitée dans nos centres. Les patientes des études avaient un cancer du sein avec une atteinte ganglionnaire. La majorité des patientes ayant des récepteurs positifs recevaient l'hormonothérapie et la radiothérapie étaient administrée selon les normes habituelles. Par contre, les patientes randomisées dans l'étude de Martin étaient âgées de moins de 70 ans. Il est donc impossible de prédire si les effets indésirables seraient plus importants chez ce groupe de patients ni si l'efficacité serait la même. Il est facile de penser que la plupart des patientes nécessiteront un support à base de G-CSF (neutropénie > 71% et neutropénies fébriles > 25%).

Le TAC de Martin sera également comparé à d'autres traitements. L'étude du NSABP B38 actuellement en cours, tentera de démontrer une différence entre le TAC et le standard américain AC→T aux 2 semaines. L'étude du NSABP B30 évaluera en traitement adjuvant la séquence de AC suivi de docetaxel, la combinaison TAC et la combinaison de doxorubicine et docetaxel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire. Ces réponses seront disponibles d'ici quelques années.

L'incidence des effets indésirables du TAC était nettement supérieure à celle du groupe FAC, de même que ceux du FEC-D par rapport à son comparateur. Ces effets sont non négligeables. Le coût du TAC et du FEC-D est également supérieur au coût des autres standards actuellement utilisés qui offrent une activité similaire.

Il devient donc possible de recommander l'utilisation du docetaxel en combinaison avec la doxorubicine et le cyclophosphamide ou en monothérapie suite à un traitement à base de 3 FEC dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec atteinte ganglionnaire. Le docetaxel est actuellement étudié à d'autres posologies et en association avec d'autres agents. Toutefois, les résultats ne sont pas publiés et certains résultats semblent même mitigés. Il est donc trop tôt pour statuer sur ces études.

Recommandation PGTM :

À la lumière des études publiées jusqu'à maintenant, l'utilisation du docetaxel en traitement adjuvant du cancer du sein en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (TAC) et le docetaxel pour 3 cycles suivant un traitement de FEC pour 3 cycles (FEC100-D) sont deux alternatives supplémentaires, plus efficaces mais plus toxiques et plus coûteuses que d'autres traitements déjà utilisés. Le traitement à base de cyclophosphamide et docetaxel (TC) est quant à lui une option intéressante pour les patientes qui ne pourraient pas recevoir d'anthracyclines. Ces 3 traitements n'ont toutefois pas tous été comparés à AC, ou AC→T, ni entre eux.

SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

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

Auteur section grossesse et allaitement :

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

Réviseur :

D^{re} Louise Yelle, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Marcotte, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

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

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

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

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

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

Dr Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Dr. Raghu Rajan est membre du comité aviseur canadien de Sanofi-Aventis pour le docetaxel dans le cancer de la prostate.

Les autres membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Titre du document :

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

Version du :

9 novembre 2005

Mise à jour décembre 2007

Approbation par le comité scientifique :

15 décembre 2005

Mise à jour approuvée le 13 décembre 2007

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

SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Statistiques Canada. Société canadienne du Cancer, 2007. (Accessed at www.cancer.ca)
2. Fichier des tumeurs du ministère de la santé et des services sociaux du Québec., 2007. (Accessed 2007, at msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/tumeurs.nsf)
3. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3357-65.
4. Gradishar WJ. Adjuvant systemic therapy of early stage breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(2):141-50.
5. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network., 2005. (Accessed 2005, at www.nccn.org)
6. Goble S, Bear HD. Emerging role of taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer: the potential and the questions. *Surgical Clinics of North America* 2003;83(4):943-71.
7. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Docetaxel as adjuvant and neoadjuvant treatment for patients with breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004;5(10):2147-57.
8. Sanofi-Aventis, inventor Monographie canadienne du Taxotère^{md}. Canada. 2005.
9. Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen.[see comment]. *Annals of Oncology* 2006;17(8):1205-12.
10. Jones S, Savin M, Holmes F. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381-7.
11. Goldstein L, O'Neil A, Sparano J. E2197: Phase III doxorubicin/docetaxel vs doxorubicin/cyclophosphamide in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005:512.
12. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(36):5664-71.
13. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2006;354(8):809-20.
14. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2005;352(22):2302-13.
15. Bear HD. 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):2019-27.
16. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia,PA; 2005.
17. De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care* 2000;9(4):235-7.
18. Brunel P, Renault J, Guittin P, Lerman S, Clark R, Nohynek G. Reproductive and developmental toxicity studies of a novel anticancer, docetaxel. *Teratology* 1995;51:214a.
19. Lamb H, Wiseman L. Docetaxel. A pharmacoeconomic review of its use in the treatment of metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1998;14(4):447-59.
20. Docetaxel for the adjuvant treatment of early node-positive breast cancer. 2007. (Accessed 2007, at www.nice.org.uk)
21. Extended-follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel / cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin / cyclophosphamide and is well-tolerated in woman 65 or older. *Clin Breast Cancer Res* 2007; abstr.12.

Objectif : Identifier le rôle du docetaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Population visée : cancer du sein localement avancé

Intervention visée : docetaxel

Interventions alternatives : autres chimiothérapies

Les issues d'intérêt : survie sans maladie, survie sans récurrence, survie globale, taux de réponse

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Étude clinique randomisée publiée de phase III	Étude de phase III non publiée Étude de phase II
Patients	Cancer du sein localement avancé	Cancer métastatique
Type d'intervention	Docetaxel en traitement adjuvant à une chirurgie	Docetaxel en thérapie néo-adjuvante ou pour maladie métastatique
Langue	Anglais, français	Autres langues

La stratégie de recherche a utilisé les mots clés suivants :

Docetaxel, Taxotere, breast neoplasms, breast cancer, adjuvant treatment.

La stratégie a été effectuée pour une dernière fois le 15 novembre 2007, à l'aide de Medline, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline de Pubmed avec mises à jour hebdomadaires par My NCBI
- ◆ Ovid, CCTR

De plus, les bases de données des congrès internationaux American Society of Clinical Oncology et San Antonio Breast Cancer Symposium de 2006 et 2007 ont été consultées.

ANNEXE 3

ÉTUDES DE PHASE III EN COURS, RÉSULTATS NON PUBLIÉS MAIS PRÉSENTÉS EN ABRÉGÉS DE COMMUNICATION ET NON RETENUS DANS L'ANALYSE

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Goldstein L et al. 2005 ¹¹ E2197	2952	Étude de phase III randomisée ouverte	Patientes porteuses d'un cancer du sein T > 1 cm et avec atteinte de 0 ou 1-3 ganglions	Doxorubicine 60 mg/m ² + docetaxel 60 mg/m ² iv q3 semaines x 4 (AT) vs Doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv q3semaines x 4 (AC) Tamoxifène x 5 ans pour les femmes avec récepteurs positifs	Suivi médian de 53 mois Survie sans maladie à 4 ans AT : 87% AC : 87% p= 0.43	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour la survie sans maladie. Fièvre neutropénique AT : 19% AC :6%
Robert NJ 2007 BCIRG006	3222	Étude de phase III randomisée ouverte	cancer du sein de stade précoce HER2+ et avec des ganglions positifs ou négatifs à haut risque.	Doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv q3semaines x 3 suivi de Docetaxel 100 mg/m ² q 3 sem x 3 (AC-D) Vs Doxorubicine 60 mg/m ² + cyclophosphamide 600 mg/m ² iv q3semaines x 3 suivi de Docetaxel 100 mg/m ² + trastuzumab q sem x 9 puis q 3 sem x 1 an (AC-DH) vs Docetaxel 75 mg/m ² q 3 sem + carbo AUC 6 q 3 sem x 6 cycles + trastuzumab q sem x 18 semaines puis q 3 sem x 1 an (DCH) Hormonothérapie x 5 ans si récepteurs positifs	Suivi médian de 36 mois diminution du risque relatif de rechute de 39 % (p < 0,0001) et de 33 % (p = 0,0003) a été rapportée dans les groupes respectifs AC-DH et DCH comparativement au groupe témoin (AC-D) diminution du risque relatif de décès de 41 % (p = 0,0041) et de 34 % (p = 0,017) pour les groupes AC-TH et TCH	

Grille résumée de l'étude retenue

Étude	Type	Comparateurs	Biases (0-5)	N	Résultats								DC	Commentaires
					Var 1°	x	IC	p	stat	clin	α	1- β		
Martin et al ⁹¹⁴	1.1	TAC vs FAC	4	1491	Survie sans maladie	0.72	0.59-0.88	0.001	S	S	0.05	10	◆◆◆	75% vs 68% survie sans maladie à 5 ans
					Survie globale	0.70	0.53-0.91	0.008	S	S	0.05	10	◆◆◆	Survie globale à 5 ans : 87% vs 81%
					Qualité de vie									
Roche et al	1.1	FEC vs FEC-D	5	1999	Survie sans maladie	0.82	0.69-0.99	0.034	S	S	0.05	10	◆◆◆	
					Survie globale	0.73	0.56-0.94	0.05	S	S	0.05	10	◆◆◆	
Jones et al	1.1	AD vs AC	5	1016	Survie sans maladie	0.67	0.5-0.94	0.015	S	S	0.05	10	◆◆◆	
					Survie globale	0.76	0.52-1.1	0.13	NS	NS	0.05	10	◆	
Joensuu	1.1	V-FEC vs D-FEC	5	1010	Survie sans récurrence	0.58	0.40-0.85	0.005	S	S	0.05	10	◆◆◆	
					Survie globale	0.66	0.38-1.17	0.15	NS	NS	0.05	10	◆	
Bear	1.1	AC-chx vs AC-D-chx vs AC-chx-D	5	2411	Survie sans maladie	0.90	0.76-1.06	0.22	NS	NS	0.05	10	◆	
					Survie globale	0.97	NR	0.82	NS	NS	0.05	10	◆	

Type de publication:

Selon la hiérarchie des études : études randomisées 1.1 à 1.3; études observationnelles : 2.1 à 2.3; observations cliniques non-systématiques : 3.1 à 3.2. Pour le cas présent 1.3= essais randomisés conventionnels (par comparaison de sous-groupes); 2.2= études observationnelles évaluant des variables cliniquement importantes

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

Biases: Score selon grille d'évaluation de la validité interne (0 : aucun biais éliminé ou contrôlé; 5 : 5 billets contrôlés)

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

Résultats :

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

DC (décision clinique) :

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

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 6

**TABLEAU COMPARATIF DES RÉGIMES DE
CHIMIOTHÉRAPIES UTILISÉS EN TRAITEMENT
ADJUVANT**

Chimiothérapie	Patientes	Survie globale	Survie sans progression	Groupe contrôle
AC x 4 → T x 4 (q3sem.) ²⁰	Cancer du sein opéré Pré/post ménopausées Atteinte ganglionnaire 60% femmes < 50 ans n= 3170	À 5 ans : 80% vs 77% (p=0.0064)	À 5 ans : 70% vs 65% (p=0.0023)	AC x 4 (3 doses de doxorubicine)
AC x 4 → T x 4 (q3sem.) ²¹	Cancer du sein opéré cT1-3cN0-1cM0 Atteinte ganglionnaire Tamoxifène concomittant n= 3060	À 5ans : 85% vs 85% (p=0.46)	À 5ans : 76% vs 72% (p=0.007)	AC x 4
AC x 4 → T x 4 (q2sem.) ²²	Cancer du sein opéré Atteinte ganglionnaire T0-3N1-2M0 n= 2005	À 3 ans : 92% vs 90% (p=0.013)	À 3 ans : 85% vs 81%	AC x 4 → T x 4 q 3 sem.
FEC Bonneterre ²³ x 6	Cancer du sein opéré Atteinte ganglionnaire n = 565	À 5ans : 77.4% vs 65.3% (p=0.007)	À 5 ans 66.3% vs 54.8% (p=0.03)	FEC50 x 6
CEF (NCIC) ²⁴ x 6	Cancer du sein opéré Pré/post ménopausées Atteinte ganglionnaire 83% femmes < 50 ans n= 710	À 5 ans : 77% vs 70% (p= 0.03)	À 5 ans 63% vs 53% (p=0.009)	CMF x 6
AC x 4 ²⁵	N = 2194 Atteinte ganglionnaire Échec à tamoxifène	À 3 ans : Pas de différence P = 0.8	À 3 ans : Pas de différence P = 0.5	CMF x 6

Abréviation	Médicaments
Docetaxel SEUL (100 mg/m²)	
TAC	Docetaxel + doxorubicine + cyclophosphamide
FEC100- docetaxel	5FU + epirubicine + cyclophosphamide x 3 cycles suivi de docetaxel seul x 3 cycles
AC	Doxorubicine + cyclophosphamide
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)
AC-T q14jours (« dose dense »)	Doxorubicine + cyclophosphamide x 4 cycles suivi de paclitaxel x 4 cycles en dose intensité (q 2 semaines) avec support G-CSF et erythropoetine