

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

SECTION 1. CONTEXTE

Les taxanes constituent un traitement standard pour le cancer du sein métastatique. Jusqu'à tout récemment, deux taxanes étaient disponibles sur le marché canadien soit le paclitaxel et le docétaxel. Le paclitaxel conventionnel (Taxol^{md}-Paclitaxel^{md}) et le docétaxel (Taxotère^{md}) sont des agents lipophiles qui nécessitent l'utilisation de solvants à base d'huile de ricin (Cremophor EL^{md}) et de polysorbate 80 respectivement, et qui sont en partie responsables de leur toxicité.¹⁻² Abraxane^{md}, commercialisé depuis le mois de juin 2006 au Canada, est une nouvelle formulation de paclitaxel lié à l'albumine humaine (Nab- nanoparticle albumin-bound) pour le transport du médicament au site tumoral.³ Cette formulation permet ainsi l'administration d'une dose plus élevée de paclitaxel par le biais de perfusions plus courtes, sans obligation de recourir à une prémédication et comporte un risque minimal de réactions liées à la perfusion.

Le présent document vise donc à présenter les données d'efficacité, d'innocuité et de coûts d'Abraxane^{md} dans le traitement du cancer du sein métastatique.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

Abraxane^{md} a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en janvier 2005 pour le *traitement du cancer du sein métastatique après un échec de la polychimiothérapie pour les maladies métastatiques ou après une rechute dans les six mois suivant une chimiothérapie adjuvante. A moins d'une contre-indication, une thérapie antérieure avec une anthracycline doit avoir été utilisée.*⁴

Au Canada, Abraxane^{md} est approuvé depuis juin 2006 comme *traitement du cancer du sein métastatique.*⁵

SECTION 3. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez les femmes canadiennes et en 2007, on estime à 22 300 le nombre de cancers du sein qui seront diagnostiqués et à 5 300 le nombre de décès dus à cette maladie.⁶

Dans la dernière décennie, on a utilisé plusieurs agents dont les anthracyclines, les taxanes, la vinorelbine et la capécitabine pour le traitement des cancers du sein avancés. Ces antinéoplasiques donnent en monothérapie des taux de réponses élevés avec des résultats intéressants sur la prolongation des intervalles sans progression.⁷

L'efficacité des taxanes pour le traitement du cancer du sein a été démontrée dans de nombreuses études de phase III. Cette classe de médicaments a été prouvée efficace même après un échec à des traitements antérieurs. Le

docétaxel est alors devenu, plus que le paclitaxel, le taxane de choix pour la plupart des oncologues lors de la sélection d'un agent pour le traitement de la maladie métastatique. Cette pratique est possiblement la conséquence de la publication d'études comme celle de Jones et collaborateurs en 2004 démontrant une survie prolongée de trois mois avec le docétaxel par rapport au paclitaxel, mais avec une toxicité plus grande.⁸

SECTION 4. PHARMACOLOGIE³

Abraxane^{md}, un antinéoplasique cytotoxique, est un agent qui favorise la formation de microtubules stables à partir de la tubuline prévenant ainsi leur dépoliarisation. Il inhibe la mitose et cause la mort cellulaire.

Posologie: Pour le traitement du cancer du sein métastatique, le schéma posologique recommandé est de 260 mg /m² administré par voie intraveineuse en 30 minutes à toutes les trois semaines, sans prémédication.

Insuffisance hépatique: Non étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Un ajustement de dose est habituellement requis pour le paclitaxel en insuffisance hépatique. Étant donné le métabolisme hépatique de l'abraxane, des précautions pourraient être de mises.

Insuffisance rénale: Non étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Métabolisme : Métabolisme hépatique par les CYP2C8 et CYP3A4.

Principaux paramètres pharmacocinétiques

Paramètres cinétiques	
Biodisponibilité	NA
T 1/2	27 heures
Liaison protéine plasmatique	89 à 98 %
Volume de distribution	632 L/m ²
Élimination	Fèces : 20 % Rénal : 4 % inchangé dans l'urine

Interactions médicamenteuses: Aucune étude d'interaction n'a été menée à ce jour. La prudence s'impose lorsqu'on administre Abraxane^{md} de façon concomitante avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP3A4.

Contre-indications : La monographie du fabricant spécifie que l'hypersensibilité au paclitaxel ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou de son contenant sont des contre-indications à l'utilisation de l'abraxane. Par ailleurs, Abraxane^{md} ne doit pas être initié en présence d'une numération des neutrophiles inférieure à 1500cellules/mm³.

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

SECTION 5. EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau suivant reprend les effets indésirables répertoriés dans le cadre d'une étude de phase III comparant Abraxane^{md} au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique et dont il sera question dans la section 7. Les effets les plus courants ont été ceux qui accompagnent habituellement l'administration du paclitaxel conventionnel.^{3,9}

Principaux effets indésirables

Effets indésirables	Abraxane ^{md} (%)		Paclitaxel (%)	
	Total	Grade 3 et/ou 4 ¹	Total	Grade 3 et/ou 4 ¹
Neutropénie	30	9	46	22*
Anémie	20	1	15	1
Neutropénie fébrile	2		1	
Infection	24		20	
Asthénie	47	8	39	3
Hypersensibilité	4	0	12	2
Neuropathie	71	10*	56	2
Myalgie/Arthralgie	44	8	49	4
Mucosite	7		6	
Nausées	30		22	
Vomissements	18		10	
Diarrhée	27		15	
Dyspnée	12		9	
Cardio-vasculaires		3		4
Rétention aqueuse	10	0	8	1
Alopécie	90		94	

¹ Pourcentage d'effets indésirables graves (Grades 3 et/ou 4 selon NCICTC)

* Statistiquement significatif

Toxicité hématologique : La neutropénie a été le symptôme hématologique le plus important lors de l'étude de phase III. La neutropénie de grade 4 a été rencontrée chez 9% des patientes recevant Abraxane^{md} contre 22% chez celles recevant le paclitaxel conventionnel. La neutropénie fébrile a été pour sa part mentionnée chez 2% et 1% des patientes qui recevaient respectivement Abraxane^{md} et paclitaxel. Huit et quatorze patientes ont reçu des facteurs de croissance dans les groupes Abraxane^{md} et paclitaxel respectivement.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité mineures (bouffées vasomotrices, dyspnée, douleurs thoraciques, hypotension) ont été observées chez 4 % des patientes recevant Abraxane^{md} comparativement à 12% (dont 2% de réactions graves) chez les utilisatrices de paclitaxel conventionnel. Aucune réaction grave reliée à la perfusion n'a été rapportée dans le groupe sous Abraxane^{md} et ce, en l'absence d'une prémédication.

Neuropathies sensorielles : La neuropathie sensorielle a été observée chez 71% (dont 10% de grade III) des utilisatrices d'Abraxane^{md} comparativement à 56% chez les patientes

sous paclitaxel conventionnel. Elle a été la cause de l'arrêt du traitement chez 3% des patientes du groupe Abraxane^{md}.

SECTION 6. AGENCES GOUVERNEMENTALES ET CONSENSUS

En février 2007, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) refusait l'inscription d'Abraxane^{md} à la Liste des médicaments des établissements en raison d'un *ratio coût-efficacité différentiel élevé comparativement au paclitaxel conventionnel. Les avantages potentiels du médicament, relatifs à l'administration facilitée et aux effets indésirables, ne se traduisant pas en un ratio coût-efficacité favorable.*¹⁰

La molécule ne figure pas sur la liste des médicaments assurés de la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) ni sur celle du *Cancer Care Ontario* (CCO).^{11,12}

Abraxane^{md} figure toutefois parmi les choix de traitement utilisés en monothérapie du cancer du sein métastatique dans le dernier consensus d'experts du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) publié en 2007.¹³

SECTION 7. ÉTUDES CLINIQUES

L'approbation d'Abraxane^{md} se base sur les résultats de données issues de l'essai comparatif, randomisé, ouvert et multicentrique de phase III menée par Gradishar et coll. et portant sur 454 patientes atteintes de cancer du sein métastatique.⁹ Les patientes ont été assignées aléatoirement soit au groupe recevant Abraxane^{md} 260 mg /m² en perfusion de 30 minutes aux trois semaines ou le paclitaxel conventionnel à raison de 175 mg /m² administré en 3 heures aux trois semaines. Les patientes ont été stratifiées selon leur institution et leur exposition antérieure à une anthracycline et les groupes étaient semblables, sans différence significative.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer le taux de réponses global alors que les objectifs secondaires incluaient le délai moyen jusqu'à progression de la tumeur, la survie globale ainsi que les effets indésirables et la qualité de vie. L'efficacité a été analysée selon le principe « intention de traiter » et la puissance statistique de l'étude était basée sur un devis de non-infériorité.

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

Les patientes du groupe Abraxane^{md} ont présenté un taux de réponses global supérieur à celles ayant reçu le paclitaxel conventionnel (33% vs 19%). La proportion de réponses complètes n'y est toutefois pas précisée. Le temps avant la progression tumorale a été significativement prolongé dans le groupe Abraxane^{md} par rapport au groupe paclitaxel (23 contre 16,9 semaines; p=0,006). Ce taux de réponses supérieur ne s'est pas traduit en une augmentation significative de la qualité de vie ou de la survie globale (65 semaines pour le groupe Abraxane^{md} et 55,7 semaines pour le groupe paclitaxel; p=0,374). Abraxane^{md} a été bien toléré au cours de l'étude tel que discuté à la section 5; les arrêts de traitement, les réductions de doses et les délais dans les traitements liés aux effets secondaires ont été similaires dans les deux groupes. La critique principale de l'étude est que le devis initial était un devis de non-infériorité. Or, les auteurs concluent à une supériorité de l'abraxane.

Une seconde étude multicentrique de phase II publiée par Ibrahim et coll. en 2005 avait comme objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'Abraxane^{md} 300 mg /m² aux trois semaines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.¹⁴ Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Un total de 63 patientes âgées entre 28 et 69 ans ont participé à l'étude parmi lesquelles 15 (24 %) n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et 26 (41%) n'avaient jamais été exposées à une anthracycline. L'activité anti-tumorale a été notée avec un taux de réponses global chez 30 patientes (48 %) dont deux patientes (3 %) montrant une réponse complète et 28 patientes (44 %), une réponse partielle. Les taux de réponses se sont avérés supérieurs chez les patientes n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou d'anthracycline (64 % et 58 % respectivement) par rapport à celles ayant déjà été exposées à la chimiothérapie ou à une anthracycline (21 % vs 41 % respectivement). Parallèlement, le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 26,6 semaines pour l'ensemble des patientes. La survie médiane globale a été de 63,6 semaines. Les patientes ont reçu un nombre médian de six cycles. Sept patientes ont abandonné leur traitement en raison d'effets indésirables dont cinq à cause de neuropathies sensorielles. Par ailleurs, la neutropénie de grades 3 et 4 a été rapportée chez 32 (51%) patientes dont 5 % de neutropénies fébriles. Les résultats de cette étude, de même que ceux de Gradishar et coll. sont présentés au tableau 1 de l'annexe I.

Au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) tenu en juin 2007, le Dr Gradishar a présenté les résultats d'une quatrième analyse intérimaire d'une étude randomisée de phase II comparant trois régimes d'Abraxane^{md} au docétaxel 100 mg/m² aux trois semaines

en première intention chez 300 patientes avec un cancer du sein métastatique. Il semble que le régime utilisant Abraxane^{md} à raison de 150 mg/m² trois semaines sur quatre ait démontré

une « supériorité » et qu'il sera retenu dans une prochaine étude comparative. L'analyse intérimaire a en effet montré un taux de réponses global de 62% avec Abraxane^{md}

150mg/m² contre 36% avec le docétaxel. La survie sans progression était alors de 9,2 mois pour Abraxane^{md} contre 7,3 mois pour le docétaxel. Ces résultats devront toutefois être confirmés par la tenue d'une étude randomisée à grande échelle de phase III.¹⁵

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'acquisition^{16,17}

Médicaments	Coût (\$)
Abraxane ^{md} (Abraxis Oncologie)	Fiole de 100 mg = \$682 Soit \$6,82/mg
Paclitaxel ^{md} (Biolyse Pharma)	Fiole de 300 mg = \$190 Soit \$0,63/mg (contrat Qc) Fiole de 300 mg = \$413 Soit \$1,38/mg (contrat Mtl)
Taxotère ^{md} (Aventis Pharma)	Fiole de 80 mg = \$937 Soit \$11,71/mg

Coûts de traitement par patiente

Médicaments	Doses moyennes estimées*	Coût par traitement
Abraxane ^{md} 260 mg / m ²	440 mg	\$3000** aux 3 sem.
Paclitaxel ^{md} 175 mg / m ²	300 mg	\$190 ou \$413 aux 3 sem.
Taxotère ^{md} 75mg / m ²	125 mg	\$1465 aux 3 sem.

* Basé sur une surface corporelle de 1,7 m²

** Assumant aucune perte lors de la préparation

A ces coûts de traitement, il faut ajouter celui de la pré-médication ainsi que des solutés, filtres et tubulures sans PVC pour l'administration des taxanes conventionnels.

Par ailleurs, une analyse pharmacoeconomique américaine comparant Abraxane^{md} au paclitaxel conventionnel a été présentée sous la forme d'affiche au congrès de l'ASCO en 2004. Par contre, étant donné qu'on ne tenait pas compte du coût d'acquisition des molécules, cette étude ne sera pas retenue.¹⁸

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

SECTION 9. ANALYSE/RECOMMANDATIONS

Faits à considérer :

- Abraxane^{md} est une nouvelle molécule utilisant la technologie nab (nanoparticle albumin-bound) qui exploite les propriétés de l'albumine pour le transport du médicament jusqu'à la tumeur.
- Cette formulation permet l'administration d'une dose plus élevée de paclitaxel par le biais de perfusions plus courtes, sans obligation de recourir à des tubulures spéciales ni à une prémédication et comporte un risque minimal de réactions liées à la perfusion.
- Une seule étude de phase III publiée à ce jour a démontré une survie globale supérieure mais non statistiquement significative de 65 semaines pour le groupe Abraxane^{md} contre 55,7 semaines pour le groupe paclitaxel. Toutefois, on a noté un taux de réponses global supérieur ainsi qu'un temps avant la progression prolongé avec Abraxane^{md}.
- Abraxane^{md} possède un profil d'innocuité avantageux au point de vue hématologique (il cause moins de neutropénies que le paclitaxel conventionnel) mais présente un taux supérieur de neuropathies; les études menées à ce jour n'ont toutefois pas montré d'impact significatif sur la qualité de vie.
- L'utilisation d'Abraxane^{md} engendre un coût d'acquisition supérieur à celui de Taxotère^{md} et de Paclitaxel^{md} de la compagnie Biolyse Pharma.
- Les résultats de l'étude randomisée de Gradishar et coll. comparant Abraxane^{md} au Taxotère^{md} en première intention dans le cancer du sein métastatique, sont attendus afin de mieux positionner cette molécule.
- Les résultats des études associant cette nouvelle formulation de paclitaxel notamment avec le trastuzumab, la gemcitabine et la capécitabine sont également attendus.

Recommandations :

- Devant l'unique étude comparative de phase III ne démontrant aucune modification de la survie dans le traitement du cancer du sein métastatique, le PGTM ne recommande pas l'utilisation de cette molécule en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique.

- Abraxane^{md} pourrait être considéré comme une des options thérapeutiques pour le traitement en seconde intention des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, qui présentent des contre-indications à l'utilisation des corticostéroïdes nécessaires lors de l'administration de paclitaxel ou docétaxel..
- Des données d'efficacité et d'innocuité provenant de futures études randomisées sont nécessaires avant de pouvoir en recommander une utilisation "généralisée" c'est-à-dire autre qu'au cas par cas.

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.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante:

- Études cliniques de tous types de devis (phases II et III)
- Articles résumés, monographie pour la pharmacologie
- Recherche de données économiques

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Nathalie Marcotte, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Collaboration à la recherche de littérature

Benoît Cossette, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Révision

Dr Félix Couture, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Nathalie Letarte, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

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

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, 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)

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

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

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

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

Bussières Jean-François, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (CHU-SJ)

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

Approuvé par le comité scientifique du PGTM

le 8 novembre 2007

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

RÉFÉRENCES

1. Bristol Myers Squibb. Monographie de Taxol^{md}. Princeton, NJ. Mars 2003
2. Sanofi-Aventis Canada. Monographie de Taxotère^{md}. Laval, Québec. Avril 2005.
3. Abraxis Oncologie. Monographie d'Abraxane^{md}. Richmond Hill, Ontario. 11 octobre 2006.
4. US Food and Drug Administration. Approved Drug products. www.fda.gov (site consulté le 18 avril 2007).
5. Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. www.hc-sc.gc.ca (site consulté le 18 avril 2007).
6. Société Canadienne du Cancer. Statistiques Canadiennes sur le cancer 2007. www.cancer.ca (page consultée le 1^{er} mai 2007).
7. Conlin AK, Seidman AD. Taxanes in breast cancer: An update. *Current Oncology Reports* 2007;9(1): 22-30.
8. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5542-51.
9. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):7794-803.
10. Conseil du médicament. Capsules pharmacothérapeutiques. Février 2007. www.cdm.gouv.qc.ca (page consultée le 12 avril 2007).
11. British Columbia Cancer Agency. www.bccancer.bc.ca (site consulté le 26 avril 2007).
12. Cancer Care Ontario. www.cancercare.on.ca (site consulté le 26 avril 2007).
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology - Breast cancer v.2.2007. www.nccn.org (page consultée le 26 avril 2006).
14. Ibrahim NK, Samuels B, Page R et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6019-26.
15. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Randomized comparison of weekly of every-3-week nab-paclitaxel vs every-3-week docetaxel as first line therapy in patients with metastatic breast cancer. Poster session of the 43rd annual meeting of ASCO 2007 (Abstract 1032).
16. Approvisionnement des deux rives. Prix négocié de Paclitaxel^{md} de la compagnie Biolyse Pharma. Septembre 2005.
17. Approvisionnement Montréal. Prix négocié de Paclitaxel^{md} de la compagnie Biolyse Pharma.
18. Gradishar W, Wolinsky S, Vishalpura T et al. Cost-effectiveness of nanoparticle albumin-bound paclitaxel vs cremophor-based paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Proceedings of the 40th annual meeting of ASCO* 2004;23:35 (Abstract 635).

Évaluation sommaire

Paclitaxel nanoparticulaire lié à l'albumine (Abraxane^{md}) pour le traitement du cancer du sein métastatique - juin 2007

ANNEXE 1 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Tableau 1 : Abraxane^{md} dans le traitement du cancer du sein métastatique

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Gradishar 2005 ⁹	460 ptes	-Phase III -Ouverte -Contrôlée -Randomisée -Multi-centrique	-Cancer du sein métastatique; 79% mets viscérales; 76% avec plus de 3 foyers métastatiques -Âge moyen : 53,2 ans -14% aucun tx préalable; 59% tx de seconde intention; 77% exposition antérieure à des anthracyclines	-A 260mg/m ² IV en 30 minutes (N=229) vs -P 175mg/m ² IV en 3 heures (N=225) -Cycles aux 3 semaines x 6 cycles et plus chez 56% ptes du groupe A et 50% ptes du groupe P	<u>Taux de réponses global :</u> 33% (A) vs 19% (P) (p<0,05) <u>Temps médian jusqu'au décès :</u> 65 sem (A) vs 55,7 sem (P) (p=0,374) <u>Survie sans progression:</u> 23 sem (A) vs 16,9 sem (P) (p=0,006)	<u>Toxicité hématologique :</u> Neutropénie grade 4 : 9% (A) vs 22% (P) <u>Toxicité non-hématologique :</u> Neuropathie grades 3-4: 10% (A) vs 2% (P)
Ibrahim 2005 ¹⁴	63 ptes	-Phase II	-Cancer du sein métastatique -Âge médian:48,2 ans	-A 300 mg/m ² IV en 30 minutes -Réduction de la dose à 225mg/m ² lors de toxicité de grade 3 ou plus -Cycles aux 3 semaines x nbre médian de 6 cycles	<u>Taux de réponses global :</u> 48% <u>Temps médian jusqu'au décès :</u> 63,6 semaines <u>Survie sans progression :</u> 26,6 semaines	<u>Toxicité hématologique :</u> Neutropénies grade 4 : 24% <u>Toxicité non-hématologique :</u> Neuropathies: 30% -16 patientes (25%) ont nécessité une réduction de la dose à 225 mg/m ² et 7 patientes ont dû cesser le traitement prématurément en raison d'effets indésirables

A=Abraxane^{md} ; P=Paclitaxel standard