



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

TAXOTERE 20 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 517-9)

TAXOTERE 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 518-5)

Laboratoire AVENTIS

docétaxel

Liste I

Réserve hospitalière

AMM européenne : 27 novembre 1995 - Rectificatifs : 17 juillet 1998 - 28 août 2000 - 09 janvier 2003- 20 octobre 2004- 5 janvier 2005

Motif de la demande : inscription Collectivités dans 2 extensions d'indication

« TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. »

« TAXOTERE (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie. »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

docétaxel

1.2. Indications

Cancer du sein

TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.

TAXOTERE (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie.

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

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

TAXOTERE (docétaxel) en association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

TAXOTERE (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

1.3. Posologie

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg /m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	Antinéoplasiques
C	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
D	Taxanes
02	docétaxel

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

paclitaxel (TAXOL)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer du sein en monothérapie ou en association :

Anthracyclines :

- doxorubicine (ADRIBLASTINE – DOXORUBICINE ASTA - DOXORUBICINE DAKOTA Pharm - DOXORUBICINE TEVA)
- épirubicine (FARMORUBICINE)

Autres agents intercalants :

- mitoxantrone (NOVANTRONE)

Alkylants :

- cyclophosphamide (ENDOXAN ASTA)
- mitomycine C (AMETYCINE)

Antimétabolites :

- fluorouracile (FLURO-URACILE ICN - FLURO-URACILE DAKOTA Pharm - FLURO-URACILE ROCHE - FLURO-URACILE TEVA)
- méthotrexate (LEDERTREXATE - METHOTREXATE BELLON - METHOTREXATE TEVA)

alcaloïdes végétaux :

- vinblastine (VELBE)
- vinorelbine (NAVELBINE)

Analogues de la pyrimidine :

- Gemcitabine (GEMZAR)
- capécitabine (XELODA)

Hormonothérapie utilisée dans le cadre du traitement du sein adjuvant ou métastatique:

- tamoxifène (NOLVADEX) et ses génériques
- anastrozole ARIMIDEX
- létrozole (FEMARA)
- exemestane (AROMASINE)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance porte sur l'indication cancer du sein en traitement adjuvant avec un rappel des résultats de TAXOTERE en association au trastuzumab (HERCEPTIN) dans le cancer du sein métastatique, déjà évalués par la Commission le 20 juillet 2005.

A/ Rappel des résultats de l'association de HERCEPTIN + TAXOTERE dans le cancer du sein métastatique (cf avis HERCEPTIN émis par la Commission du 20 juillet 2005).

Etude M77001

Etude de phase II randomisée, ouverte, ayant comparé HERCEPTIN + TAXOTERE versus TAXOTERE seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 (classé 3+ par IHC) n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

La durée de l'étude a été de 3 ans.

Critère principal : taux de réponse (complète et partielle)

Critères secondaires : durée médiane de réponse, temps médian jusqu'à progression de la maladie, survie globale.

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 53 et 55 ans, selon le groupe.

Cette étude a inclus 186 patientes, 92 dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE et 94 dans le groupe docétaxel seul.

Le taux de réponse globale a été de 61% (56/92) dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 34% (32/94) dans le groupe TAXOTERE seul ($p=0,0002$). Une réponse complète a été observée chez 6 patientes du groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 2 patientes dans le groupe TAXOTERE seul.

La durée médiane de réponse a été de 11,4 mois sous HERCEPTIN + TAXOTERE contre 5,1 mois sous TAXOTERE seul ($p=0,0011$).

Le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 10,6 mois dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 5,7 mois ($p=0,0001$).

La médiane de survie a été supérieure dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE (30,5 mois) à celle du groupe TAXOTERE seul (22,1 mois ; $p=0,0062$).

On ne dispose pas de données de qualité de vie.

Tolérance :

Parmi les événements indésirables les plus fréquents :

- neutropénie (grade 3-4) : 32% sous HERCEPTIN + TAXOTERE contre 22% sous TAXOTERE seul.

- neutropénie fébrile : 23% sous HERCEPTIN + TAXOTERE contre 17% sous TAXOTERE seul.

- infections : 53% sous HERCEPTIN + TAXOTERE contre 40% sous TAXOTERE seul.

- éruption cutanée : 24% sous HERCEPTIN + TAXOTERE contre 12% sous TAXOTERE seul.

Il s'est produit plus d'événements de grade 3 (67% contre 55%) et de grade 4 (34% contre 23%) dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE que dans le groupe TAXOTERE seul.

Les arrêts de traitements liés aux effets indésirables ont été de 12% dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 24% dans le groupe TAXOTERE seul.

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($\geq 15\%$) a été observée chez 17% des patientes du groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 8% des patientes du groupe TAXOTERE seul.

Il a été observé 2,2% d'insuffisance cardiaque symptomatique dans le groupe HERCEPTIN + TAXOTERE contre 0% dans le groupe TAXOTERE seul.

B/ En adjuvant dans le cancer du sein

Le dossier comporte une étude pivot (TAX 316) de phase III, randomisée ouverte ayant inclus 1 491 patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Cette étude a comparé le traitement adjuvant par TAXOTERE associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide (schémas dit TAC) au fluorouracile associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide (schémas dit FAC).

Traitements étudiés :

- TAC : TAXOTERE 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide
- FAC : 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide

Les deux traitements ont été administrés au jour 1 du cycle toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

Critère principal : taux de survie sans maladie

La survie sans maladie était définie par le délai entre la randomisation et la date de survenue d'une rechute locale, régionale ou métastatique, ou la survenue d'un second cancer ou d'un décès quelque soit la cause.

L'analyse finale de l'étude était prévue à la survenue de 590 événements concernant le critère principal.

Critères secondaires : survie globale, qualité de vie évaluée par le questionnaire QLQ-C30.

Résultats :

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée à la survenue de 399 événements concernant le critère principal et correspondant à un suivi médian de 55 mois.

L'âge médian des patientes de l'étude était de 49 ans.

Environ un tiers des patientes de chaque groupe étaient ménopausées. Le taux de patientes présentant 1 à 3 ganglions envahis était de 62% et celles avec 4 ou plus était de 37,9%.

Dans les deux groupes, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentaient des récepteurs positifs aux estrogènes et/ ou à la progestérone avaient reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite chez 69% des patientes du groupe TAC et 72% des patientes du groupe FAC.

Le taux de survie sans maladie (critère principal) estimé à 5 ans a été de 75% dans le groupe TAC et de 68% dans le groupe FAC, soit une réduction du risque absolu de rechute de 7% ($p=0,001$).

Le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 87% dans le groupe TAC contre 81% dans le groupe FAC, soit une réduction du risque absolu de décès de 6% ($p=0,008$).

Dans une analyse en sous groupe, le taux de survie sans maladie estimé à 5 ans chez les patientes présentant 1 à 3 ganglions envahis a été de 82% sous TAC contre 74% sous FAC ($p=0,0009$). Ce taux n'a pas été significativement différent entre les deux traitements chez les patientes présentant 4 ganglions envahis ou plus.

Il n'a pas été observé de différence sur la qualité de vie entre les deux groupes.

La Commission note que le traitement de référence (FAC 50) utilisé comme comparateur dans cette étude réalisée selon un schéma américain ne correspond pas au traitement standard en France qui est plutôt FEC 100 (100 mg/m² d'épirubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide).

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 6% dans le groupe TAC contre 1,1% dans le groupe FAC.

Il a été observé plus de neutropénies de grade 3-4 sous TAC que sous FAC. Un taux élevé de neutropénie fébrile a été rapporté dans le groupe TAC : 22,4% contre 1,1% dans le groupe FAC.

Une toxicité cardiaque a été plus fréquente dans le groupe TAC que sous FAC avec notamment la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive : 12 contre 3 cas.

Aucun décès toxique n'a été rapporté.

Autres données :

Etude PACS 01, non publiée, réalisée sous l'égide de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8 - 11, 2004, San Antonio, Texas)

Entre juin 1997 et mars 2000, dans 85 centres en France et en Belgique, près de 2000 femmes pré et post ménopausées, présentant un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire sans métastases à distance, ont été traitées après chirurgie par une chimiothérapie comportant un nombre équivalent de 6 cycles toutes les 3 semaines :

- soit un schéma séquentiel de 3 cycles de FEC 100 (fluorouracile, épirubicine, endoxan) suivis de 3 cycles de TAXOTERE (100 mg/m²).

- soit 6 cycles de FEC 100.

Les patientes des 2 groupes ont reçu une radiothérapie dans les 4 semaines qui ont suivi la fin de leur chimiothérapie. Celles dont la tumeur présentait des récepteurs hormonaux ont reçu du tamoxifène quotidiennement pendant 5 ans. L'âge médian des patientes était de 50 ans.

Le critère principal de l'étude était la survie sans maladie. Les critères secondaires comparaient la survie globale, la tolérance, la qualité de vie.

L'étude a montré une augmentation significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu le schéma séquentiel 3 FEC suivis de 3 TAXOTERE par rapport au groupe 6 FEC 100 (78,3% et 73,2%, $p= 0,014$). L'analyse en sous groupe a montré un bénéfice dans le sous groupe de patientes d'âge supérieur à 50 ans et le sous groupe de patientes avec 1 à 3 atteintes ganglionnaires.

Après un suivi de 60 mois, la survie globale a été de 90,7% dans le groupe traité par 3 FEC suivis de 3 TAXOTERE contre 86,7% dans le bras comparateur ($p= 0,050$).

Il a été observé plus de neutropénies de grade 3-4 dans le groupe FEC 100 que dans le groupe comparateur à partir du 3^{ème} cycle : 20,2% contre 10,9%.

Les patientes du groupe 3FEC suivi de 3 TAXOTERE ont présenté des taux supérieurs de neutropénies fébriles (4,6% versus 1%) et de dystrophie unguéales modérée à sévères (10,3% contre 1%) comparées au bras FEC 100 seul.

La cardiotoxicité a été plus importante dans le groupe FEC 100 que dans le groupe 3 FEC suivi de 3 TAXOTERE : 4 cas d'insuffisance cardiaque clinique contre aucun dans le bras comparateur.

3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III (TAX 316), randomisée ouverte ayant inclus 1 491 patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire axillaire, après un suivi médian de 55 mois, le taux de survie sans maladie (critère principal) estimé à 5 ans a été de 75% dans le groupe TAC et de 68% dans le groupe FAC soit une réduction du risque absolu de rechute de 7% ($p=0,001$).

Dans une analyse en sous groupe, le taux de survie sans maladie estimé à 5 ans chez les patientes présentant 1 à 3 ganglions a été de 82% sous TAC contre 74% sous FAC ($p=0,0009$). Ce taux n'a pas été significativement différent entre les deux traitements chez les patientes présentant 4 ganglions ou plus.

Le taux de survie globale estimé à 5 ans a été de 87% dans le groupe TAC contre 81% dans le groupe FAC, soit une réduction du risque absolu de décès de 6% ($p=0,008$).

Il n'a pas été observé de différence sur la qualité de vie entre les deux groupes.

Le profil de tolérance a été meilleur dans le groupe FAC que dans le groupe TAC avec, notamment, moins de toxicité hématologique (neutropénie fébrile : 2% contre 22,4%) et cardiaque (4 cas d'insuffisance cardiaque congestive contre 2).

La Commission note que le traitement de référence (FAC 50) utilisé comme comparateur selon un schéma américain ne correspond pas au traitement standard en France qui est plutôt FEC 100 (100 mg/m² d'épirubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide). Par ailleurs, depuis la communication des résultats de l'étude PACS 01 en 2004, certains prescripteurs français utilisent TAXOTERE dans le cancer du sein adjuvant selon un schéma différent du bras expérimental de l'étude TAX 316 : schéma dit séquentiel 3 FEC 100 suivis de 3 TAXOTERE. Les données de l'étude PACS 01 ont montré que cette séquence était d'une efficacité comparable, au prix d'une toxicité hématologique moindre.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

1/ Dans le traitement adjuvant du cancer du sein :

Le cancer du sein engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer du sein est majeur. Le fardeau concernant la sous-population des patientes susceptibles de bénéficier de TAXOTERE dans cette indication (en traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable, présentant un envahissement ganglionnaire) est important. Le besoin thérapeutique correspondant à cette indication est insuffisamment couvert.

Au vu des données de l'étude TAX 316, un impact théorique modéré peut être attendu avec le docétaxel utilisé en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide par rapport au bras comparateur de l'étude. En conditions réelles d'utilisation en France, cet impact serait probablement plus faible compte tenu des résultats obtenus avec le schéma séquentiel de l'étude PACS 01 (3 cycles de FEC 100 suivis de 3 cycles de TAXOTERE).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité TAXOTERE dans cette indication. Cet intérêt est modéré.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important ;

Cette spécialité est un médicament de première intention (en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide) ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu pour cette spécialité est important.

2/ Dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression HER2 :

Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Cette spécialité est un médicament de première ligne (en association à HERCEPTIN) ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer du sein métastatique représente un fardeau important en termes de santé publique. Le fardeau concernant la sous-population des patientes susceptibles de bénéficier de TAXOTERE dans cette indication (cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2) est modéré.

Le besoin thérapeutique correspondant à cette indication est insuffisamment couvert.

Les données de l'étude M 7701 ont déjà été analysées dans l'avis rendu par la Commission de la Transparence sur le trastuzumab le 20 juillet 2005. Compte tenu des associations thérapeutiques utilisées à ce jour, le docétaxel utilisé en association au trastuzumab conserve un impact modéré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie .

La transposabilité des résultats de l'étude n'est pas assurée.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité TAXOTERE utilisée en association au trastuzumab dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TAXOTERE combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes de morbi-mortalité par rapport à une chimiothérapie à base d'anthracycline seule.

A la relecture des données déjà évaluées le 20 juillet 2005, la Commission maintient l'ASMR de niveau II accordée à l'association TAXOTERE - HERCEPTIN dans l'indication cancer du sein métastatique avec surexpression HER2.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du cancer du sein localisé avec atteinte ganglionnaire repose sur une chirurgie d'exérèse suivie d'une chimiothérapie dite adjuvante visant à éviter la récurrence.

Les données historiques dans cette population suggèrent un taux de survie à 5 ans de 60% sans chimiothérapie adjuvante et de 70% avec chimiothérapie adjuvante^{1 2}.

Depuis la fin des années 90, les chimiothérapies à base d'anthracyclines sont reconnues plus efficaces en tant que traitement adjuvant que les chimiothérapies sans anthracyclines.³

Le protocole FEC 100 (fluorouracile, epirubicine, cyclophosphamide) habituellement utilisé en Europe, est préféré au FAC 50 (fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide) pour sa moindre cardiotoxicité.

Les taxanes (docétaxel, paclitaxel) de l'avis d'une large majorité d'experts représentent une avancée thérapeutique comparable à celle des anthracyclines vingt ans auparavant, avec un bénéfice absolu en survie de l'ordre de 5%.

En ce qui concerne le paclitaxel, deux études ont été publiées à ce jour comparant un schéma séquentiel au traitement adjuvant de référence aux Etats Unis (4 cycles d'AC). L'essai CALGB a montré une amélioration significative de la survie ce qui n'est pas le cas de l'essai NSABP, mais tous deux ont montré une amélioration significative de la survie sans rechute avec une tolérance globalement satisfaisante dans le bras expérimental AC suivi de paclitaxel. Cependant, on ne dispose de comparaison directe entre les deux taxanes en situation adjuvante.

Dans certains centres français, depuis la communication des résultats de comparaison de l'étude PACS 01 ayant montré la supériorité du schéma 3 FEC 100 suivis de 3 cycles de TAXOTERE sur l'administration de 6 cycles de FEC en termes de survie sans progression (78,3% et 73,2%, p= 0,014) et de survie globale à 5 ans (90,7% contre 86,7% , p= 0,050), TAXOTERE est prescrit selon ce schéma séquentiel.

¹ Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. Polychimiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 352; 930-942, 1998.

² Data from the American college of surgeons

³ Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group. Polychimiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 352; 930-942, 1998.

4.4. Population cible

1/ Dans le traitement adjuvant du cancer du sein :

En 2000, l'incidence du cancer du sein a été d'environ 42 000 patientes⁴

Le stade métastatique d'emblée représente 5%⁵ à 15%⁶ des cas soit environ 2 100 à 6 300. Un traitement locorégional incluant la chirurgie peut être indiqué chez les 35 700 à 39 900 autres patientes.

L'atteinte ganglionnaire est présente dans 1/3 des cas⁷

La population cible de TAXOTERE dans cette extension d'indication est estimée à 11 900 à 13 300 cas par an.

2/ Dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression HER2 :

La population cible de TAXOTERE est représentée par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 regroupant deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée
- les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique.

Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

- En France, l'incidence du cancer du sein a été estimée à environ 42 000 cas en 2000
- Le stade métastatique d'emblée représente 5% à 15% des cas
- Le stade métastatique après évolution locale représente 28%⁸ des cas
- 85%⁹ des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie.

Sur la base de ces données, le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée est estimé à 5 300 patientes. Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade localisé évoluant vers le stade métastatique est estimé à 10 000 patientes. Au total, 15 300 patientes sont à un stade métastatique.

30% des cancers surexpriment le gène HER2¹⁰.

Le nombre de cas incidents traité par HERCEPTIN est estimée à environ 4 600 patientes par an.

Au total la population cible de TAXOTERE dans ces deux extensions d'indication serait de l'ordre de 16 500 à 18 000 cas par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans ces deux extensions d'indication.

⁴ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

⁵ FRANCIM

⁶ enquête FLNCC

⁷ Sant M ; Eurocare Working Group. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. Int J Cancer. 2001 sep;93(6):894-901

⁸ Enquête Louis Harris 2003

⁹ Enquête Louis Harris 2003

¹⁰ US Department of Health and human services « new monoclonal antibody approved for advanced breast cancer 25 September 1998