



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 janvier 2010

ABRAXANE 5 mg/ml, poudre pour suspension injectable pour perfusion
B/1 flacon de 100 mg (CIP: 3844187)

Laboratoire ABRAXIS BIOSCIENCE SAS

paclitaxel

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

L01CD01

Date de l'AMM (centralisée) : 11 janvier 2008

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

paclitaxel

1.2. Originalité

Abraxane contient des nanoparticules de paclitaxel lié à de l'albumine sérique humaine, le paclitaxel étant à l'état amorphe. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale de composants plasmatiques et des études in vitro ont démontré que sa présence favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales.

1.3. Indication

« Abraxane est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de première ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. »

1.4. Posologie

« La dose recommandée d'Abraxane est de 260 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

| | |
|---------|---|
| L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs |
| L01 | Antinéoplasiques |
| L01C | Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle |
| L01CD | Taxanes |
| L01CD01 | Paclitaxel |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques
- TAXOTERE (docetaxel)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

Anthracyclines :

- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- FARMORUBICINE (épirubicine)

Autres agents intercalants :

- NOVANTRONE (mitoxantrone)

Alkylants :

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

Antimétabolites :

- FLUORO-URACILE ICN (fluorouracile)
- METHOTREXATE BELLON (méthotrexate)

Agents du fuseau :

- VELBE (vinblastine)
- NAVELBINE (vinorelbine)

Analogues de la pyrimidine :

- GEMZAR (Gemcitabine)
- XELODA (capécitabine)

Anticorps monoclonal :

- AVASTIN (bevacizumab)
- HERCEPTIN (trastuzumab)

- hormonothérapie : anti-aromatases, anti-œstrogènes et progestatifs.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

ABRAXANE est composé de paclitaxel lié à de l'albumine sérique humaine. Il diffère de la formulation classique du paclitaxel déjà disponible en collectivités par le remplacement du solvant par l'albumine.

Le dossier déposé pour la demande d'inscription aux collectivités en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, en deuxième ligne et au-delà, comporte :

- une étude (CA 201) de phase II
- une étude (CA 012) de phase III
- une étude (CA024) de phase II comparative versus docetaxel en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique. Cette étude ne concerne pas l'indication à évaluer (deuxième ligne et au-delà) ; elle ne sera donc pas analysée.
- une comparaison des résultats de tolérance de l'étude pivot d'ABRAXANE versus des données historiques de tolérance de docetaxel¹. L'absence de méthodologie précise sur la comparaison des pourcentages d'événements indésirables observés dans chacune des deux études ne permet pas de tirer de conclusion sur ces données.

3.1. Efficacité

Etude CA 201

Etude phase II ouverte randomisée, réalisée en Chine, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ABRAXANE versus paclitaxel, en traitement de première ou de deuxième ligne du cancer du sein métastatique.

Critères d'inclusion :

- patientes âgées de 18 à 70 ans, non enceintes ni allaitantes, atteintes d'un cancer du sein métastatique mesurable, confirmé histologiquement et cytologiquement, et dont l'espérance de vie est de plus de 12 semaines.
- sans chimiothérapie antérieure pour cancer du sein métastatique ou après échec suite à une chimiothérapie pour cancer du sein métastatique.
- non atteintes d'aucune autre tumeur maligne à l'exception des cancers de la peau de type non-mélanome ou d'un cancer du col de l'utérus in-situ,
- bilan biologique acceptable en entrée d'étude.
- score ECOG <1
- pas de symptôme d'insuffisance cardiaque ni d'anomalie sérieuse à l'ECG

Les traitements :

- ABRAXANE 260 mg/m², IV 30 minutes, une fois toutes les 3 semaines, sans prémédication standard
- paclitaxel 175 mg/m², IV 3heures, une fois toutes les 3 semaines, avec une prémédication standard par dexaméthasone et antihistaminiques

Le critère principal était le pourcentage de réponse globale (réponse totale² ou partielle³).

Critères secondaires : temps jusqu'à progression, survie sans progression et survie globale.

¹ Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, and Cold S. Phase III trial comparing Three Doses of Docetaxel for Second-Line Treatment of Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24:4963-4970.

Résultats :

Un total de 212 patientes a été inclus. Les données d'efficacité de 210 patientes sont présentées (on ne dispose pas de précision sur les raisons d'exclusion de l'analyse des deux autres patientes).

L'âge moyen des patientes était de 49,2 ans. Les patientes de la première ligne représentaient 60% des cas et ceux de la deuxième ligne 40%.

Le pourcentage de réponse globale a été de 54% dans le groupe ABRAXANE et de 29% dans le groupe paclitaxel ($p < 0,001$). Les résultats du sous-groupe première ligne de traitement ont été en faveur d'ABRAXANE sur le critère principal. Cependant, dans le sous-groupe de deuxième ligne (correspondant à la population de l'AMM), il n'a pas été observé de différence sur le pourcentage de réponse globale entre les deux formulations de paclitaxel.

Aucune différence sur le temps jusqu'à progression, la survie sans progression et la survie globale n'a été observée entre les deux traitements

Etude CA012

Etude de phase III randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ABRAXANE versus paclitaxel, en traitement de première et de deuxième lignes et plus du cancer du sein métastatique.

Critères d'inclusion :

- patientes âgées de plus de 18 ans, atteintes d'un cancer du sein métastatique mesurable, confirmé histologiquement et cytologiquement,
- espérance de vie de plus de 12 semaines.
- candidates à un traitement par paclitaxel en monothérapie
- n'ayant reçu antérieurement ni paclitaxel ni docétaxel pour carcinome métastatique
- n'ayant pas eu de rechute d'une tumeur métastatique suite à un traitement adjuvant par paclitaxel ou docétaxel depuis 1 an
- sans antécédent d'une autre tumeur maligne durant les 5 dernières années (à l'exception des cancers de la peau de type non-mélanome, d'une néoplasie cervicale intraépithéliale, ou d'un cancer du col de l'utérus in-situ),

Critère principal : pourcentage de patientes présentant une réponse confirmée, totale² ou partielle³, sur des lésions cibles.

Les lésions cibles correspondent à des localisations tumorales (tumeur initiale, localisations métastatiques) choisies à l'inclusion pour évaluer la réponse tumorale.

Critères secondaires :

- pourcentage de patientes présentant une réponse totale ou partielle sur l'ensemble des lésions, pour tous les cycles.
- temps jusqu'à progression de la maladie, défini par le délai entre la randomisation et la progression de la tumeur.
- survie sans progression de la maladie, définie par le délai entre la randomisation et la progression de la tumeur ou le décès.
- survie globale.
- qualité de vie

² Correspond à une disparition de toutes les lésions tumorales et maintien de cette réponse durant 4 semaines

³ Correspond à une réduction $\geq 30\%$ du diamètre le plus long des lésions tumorales en comparaison avec l'état à l'inclusion et maintien de cette réponse durant 4 semaines.

L'analyse statistique comportait 3 étapes :

- établir la non-infériorité d'ABRAXANE versus paclitaxel dans la population ITT. La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des pourcentages de réponse entre les deux traitements (ABRAXANE/paclitaxel) était supérieure à 0,75.
- effectuer un test de supériorité d'ABRAXANE versus paclitaxel dans population ITT en cas de démonstration de la non-infériorité
- réaliser un test de supériorité d'ABRAXANE versus paclitaxel dans le sous groupe de patientes première ligne.

Les traitements :

- ABRAXANE 260 mg/m², IV 30 minutes, une fois toutes les 3 semaines, sans prémédication standard
 - paclitaxel 175 mg/m², IV 3 heures, une fois toutes les 3 semaines avec prémédication standard par dexaméthasone et antihistaminiques
- Six cycles de traitement étaient prévus dans chacun des groupes.

Trois évaluations de l'efficacité ont eu lieu : une première par l'investigateur (inv-investigator), une seconde par des radiologues indépendants en aveugle (irl – independant radiology laboratory), la troisième étant un algorithme des deux précédentes (rec – reconciliated).

Résultats :

Un total de 460 patientes a été inclus. L'analyse ITT a porté sur 454 patientes, 229 dans le groupe ABRAXANE et 225 dans le groupe paclitaxel.

L'âge moyen des patientes était de 53,2 ans. Les patientes ménopausées représentaient 83% des cas, 79% avaient des métastases viscérales.

Dans 41% des cas les patientes étaient en première ligne et dans 59% des cas à partir de la 2^{ème} ligne (42% en 2^{ème} ligne et 13% en 3^{ème} ligne).

Le pourcentage de réponse confirmée sur les lésions cibles a été de 31,4% dans le groupe ABRAXANE versus 16,4% dans le groupe paclitaxel, $p < 0,001$. Le rapport entre les deux traitements a été de 1,876 (1,322 - 2,661).

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des pourcentages de réponse entre les deux traitements a été de 1,322, donc supérieure à la limite de 0,75 fixée au protocole pour établir la non-infériorité.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude CA-012 - Test de supériorité pour l'ensemble des patientes et pour les patientes recevant le produit de l'étude en première ligne

| | ABRAXANE | Paclitaxel | Ratio | p |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| invTLRR | | | | |
| Toutes les patientes | 72/229 31,4% (25,43 – 37,45) | 37/225 16,4% (11,60 – 21,29) | 1,876 (1,329 – 2,649) | <0,001 |
| Patientes recevant le produit en 1 ^{ère} ligne | 38/97 39,2% (29,46 – 48,89) | 23/89 25,8% (16,75 – 34,94) | 1,516 (0,986-2,332) | 0,053 |
| iri TLRR | | | | |
| Toutes les patientes | 37/176 21,0% (15,00 – 27,04) | 13/171 7,6% (3,63 – 11,57) | 2,650 (1,472 – 4,769) | 0,001 |
| Patientes recevant le produit en 1 ^{ère} ligne | 23/74 31,1% (20,54 – 41,63) | 8/64 12,5% (4,40 – 20,60) | 2,486 (1,196 – 5,168) | 0,009 |
| recTLRR | | | | |
| Toutes les patientes | 55/229 24,0% (18,48 – 29,55) | 25/225 11,1% (7,00 – 15,22) | 2,110 (1,376 – 3,236) | <0,001 |
| Patientes recevant le produit en 1 ^{ère} ligne | 33/97 34,0% (24,59 – 43,45) | 16/89 18,0% (10,00 – 25,96) | 1,892 (1,121 – 3,193) | 0,013 |

TLRR : pourcentage de réponse totale sur des lésions cibles

Résultats sur les critères secondaires :

1/ dans la population totale :

Le pourcentage de réponse globale sur l'ensemble des lésions a été de 24,0% versus 11,1%, p<0,001.

La médiane du temps jusqu'à progression de la maladie a été de 23,0 semaines dans le groupe ABRAXANE versus 16,6 semaines dans le groupe paclitaxel, p=0,002.

La médiane de survie sans progression a été de 22,7 semaines dans le groupe ABRAXANE versus 16,6 semaines dans le groupe paclitaxel, p=0,003. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la qualité de vie.

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (65,0 semaines versus 55,3, p=0,322).

2/ dans le sous-groupe 2^{ème} ligne et au-delà (population de l'AMM) :

Compte tenu de la méthodologie choisie (deux tests de supériorité, un dans la population globale et l'autre dans le sous-groupe 1^{ère} ligne), les résultats disponibles en 2^{ème} ligne et au-delà concernent donc uniquement les critères secondaires de l'étude.

Le pourcentage de réponse globale sur l'ensemble des lésions a été de 26,5% dans le groupe ABRAXANE et de 13,2% dans le groupe paclitaxel, p=0,006.

La médiane du temps jusqu'à progression de la maladie a été de 20,9 semaines dans le groupe ABRAXANE versus 16,1 semaines dans le groupe paclitaxel, p=0,001.

La médiane de survie sans progression a été de 20,6 semaines dans le groupe ABRAXANE versus 16,1 semaines dans le groupe paclitaxel, p=0,01.

La médiane de survie globale a été de 56,4 semaines dans le groupe ABRAXANE et de 46,7 semaines dans le groupe comparateur, p=0,020.

3.2. Effets indésirables

Des arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été observés chez 7% dans le groupe ABRAXANE versus 4% dans le groupe paclitaxel. La différence observée était principalement liée à la neurotoxicité.

L'incidence des neuropathies sensitives de grade 3 liées au traitement a été plus fréquente dans le groupe ABRAXANE que dans le groupe paclitaxel : 10% versus 2%.

La neurotoxicité sous paclitaxel est un effet indésirable connu dont les effets sensitifs régressent ou disparaissent généralement quelques mois après la fin du traitement. L'évolution de la neuropathie périphérique après plus de 6 cycles d'ABRAXANE (retour à l'état initial ou séquelles) n'a pas été évaluée et reste inconnue.

Une neutropénie de grades 3-4 a été observée chez 30% des patientes du groupe ABRAXANE versus 46% des patientes du groupe paclitaxel. La neutropénie fébrile a été observée chez 4 patientes du groupe ABRAXANE versus 1 patiente du groupe paclitaxel.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'ABRAXANE (paclitaxel lié à l'albumine) ont été évaluées dans une étude ouverte randomisée versus paclitaxel, chez 454 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Les patientes en première ligne représentaient 41% des cas et celles à partir de la 2^{ème} ligne 59% des cas (42% en 2^{ème} ligne et 13% en 3^{ème} ligne).

Dans l'ensemble de la population de l'étude, le pourcentage de réponse confirmée sur les lésions cibles (critère principal) a été supérieur avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (31,4% versus 16,4%, $p < 0,001$) soit un rapport de 1,876 (1,322 - 2,661) entre les deux traitements. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des pourcentages de réponse entre les deux traitements (1,322) a été supérieure à la limite de 0,75 fixée au protocole pour établir la non-infériorité. Le pourcentage de réponse globale sur l'ensemble des lésions a été supérieur avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (24% versus 11%, $p < 0,001$). La médiane du temps jusqu'à progression de la maladie a été plus longue avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (22,7 semaines versus 16,6 semaines, $p = 0,002$) de même que la médiane de survie sans progression (23 semaines versus 17 semaines, $p = 0,003$). La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux traitements.

Dans le sous-groupe 2^{ème} ligne et au-delà (population de l'AMM), compte tenu de la méthodologie choisie (à l'issue de la non-infériorité, réalisation de deux tests de supériorité, un dans la population totale et l'autre dans le sous-groupe 1^{ère} ligne), les résultats disponibles dans cette population concernent uniquement les critères secondaires de l'étude. Le pourcentage de réponse globale sur l'ensemble des lésions a été plus élevé avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (26,5% versus 13,2%, $p = 0,006$). La médiane du temps jusqu'à progression de la maladie a été prolongée d'environ un mois avec ABRAXANE par rapport à paclitaxel (20,9 semaines versus 16,1 semaines, $p = 0,001$). La médiane de survie sans progression a été prolongée d'environ un mois avec ABRAXANE par rapport à paclitaxel (20,6 versus 16,1 semaines, $p = 0,01$). La médiane de survie globale a été de 56,4 semaines dans le groupe ABRAXANE et de 46,7 semaines dans le groupe comparateur, $p = 0,020$.

Les arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été plus fréquents avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (7% versus 4%), la différence observée étant principalement liée à la neurotoxicité. Les neuropathies sensitives de grade 3 liées au traitement ont été plus fréquentes avec ABRAXANE qu'avec paclitaxel (10% versus 2%). L'évolution de la neuropathie périphérique après plus de 6 cycles d'ABRAXANE (retour à l'état initial ou séquelles) n'a pas été évaluée et reste inconnue. Cependant les manifestations sensitives observées avec paclitaxel régressent ou disparaissent généralement quelques mois après la fin du traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement de deuxième intention et au delà ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;
Intérêt de santé publique attendu :

En France, le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquent chez la femme (environ 50 000 nouveaux cas en 2005). En termes de mortalité, il est la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme⁴. Le fardeau de santé publique du cancer du sein est donc majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par ABRAXANE en seconde ligne ou plus de traitement est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données disponibles issues d'une analyse en sous groupe de l'étude pivot versus paclitaxel, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité chez les patients traités par ABRAXANE par rapport au paclitaxel.

Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude pivot et une augmentation de la neurotoxicité (neuropathies de grade 3), susceptible d'induire des arrêts prématurés de traitement, a été constatée dans cette même étude.

La spécialité ABRAXANE n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié par rapport au paclitaxel.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ABRAXANE.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ABRAXANE apporte une amélioration du service médical rendu (niveau IV) par rapport à TAXOL.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic notamment une atteinte viscérale et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique est l'hormonothérapie.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1^{ère} ligne est la chimiothérapie. En cas de présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être également utilisées de manière séquentielle. En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement recommandé en 1^{ère} ligne est le trastuzumab en association au paclitaxel ou au docétaxel et indépendamment du statut hormonal^{5 6}. En cas

4 Belot A *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun;56(3): 159-75. Epub 2008 Jun 10.

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm [Acces 02 11 2009].

5 Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

6 National Cancer Institut recommandations. Breast Cancer Treatment (WWW.cancer.gov/ date de mise à jour : 02/01/2008)

d'absence de surexpression du HER2, le traitement de référence est une association d'anthracycline et de taxane.

Chez les patientes ayant reçu des doses cumulatives importantes d'anthracyclines lors du traitement adjuvant/néoadjuvant contre indiquant leur réintroduction en phase métastatique du fait de leur cardiotoxicité, un traitement par taxane seul ou associé à d'autres médicaments (docétaxel/capécitabine, gemcitabine/paclitaxel, bévacizumab/ paclitaxel) peut être utilisé. Deux essais ont comparé le docétaxel au paclitaxel et ont montré une supériorité du docétaxel sur le paclitaxel, en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique en deuxième ligne^{7 8}. Par ailleurs, le paclitaxel hebdomadaire semble posséder une meilleure efficacité que le paclitaxel administré toutes les 3 semaines⁹.

En l'absence de comparaison soit à un schéma optimal d'utilisation du paclitaxel (hebdomadaire), soit au docétaxel, la place de la monothérapie par ABRAXANE dans la stratégie thérapeutique reste à préciser.

4.4. Population cible

En 2005, l'incidence du cancer du sein en France a été de 49 814¹⁰.

La population cible d'ABRAXANE est représentée par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec à un traitement de première ligne. La population de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique regroupe deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée (5 %¹¹ à 15%¹² des cas au diagnostic) ;
- les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique (28%¹³ des cas) ;

85%¹³ des patientes au stade métastatique sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie, soit 13 970 à 18 200 patientes en 1^{ère} ligne.

Etant donné le faible pourcentage de maintien en rémission prolongée en première ligne, le taux de mortalité à ce stade et les comorbidités associées, les experts estiment qu'environ trois quarts des patientes serait candidates à un traitement de deuxième ligne, soit 10 400 à 13 600 patientes.

Les données en provenance d'IMS indiquent une utilisation des taxanes comme suit :

- dans 56% des cas en première ligne de traitement (non concernée par l'indication) ;
- dans 32% des cas en deuxième ligne de traitement (soit 3330 à 4350 patientes) ;
- dans 19% des cas en troisième ligne de traitement (et plus) (soit 1970 à 2580 patientes).

Ainsi, le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en deuxième ligne et au-delà susceptibles d'être traitées par un taxane est estimé à 5 500 à 7 000 par an.

La commission souligne que cette estimation est maximaliste car elle s'appuie sur un pourcentage d'utilisation des taxanes à la fois en monothérapie et dans le cadre d'associations. Par conséquent, la population d'ABRAXANE dans l'indication de l'AMM (monothérapie) est vraisemblablement plus faible.

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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

7 Jones S E, Erban J, Overmoyer B, et al: Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5542-5551

8 Vu T, Ellard S, Speers C H., et al: A. Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation. Ann Oncol, 2008; 19: 461-464

9 Seidman A D, Berry D, Cirincione C, et al: Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. J Clin Oncol 2008; 26:1642-1649

10 InVS, HCL, Francim, INCa : Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008

11 FRANCIM

12 enquête FLNCC

13 Enquête Louis Harris 2003