

Protocole temporaire de traitement
Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante

Octobre 2005

Protocole temporaire de traitement Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante

Introduction	3
1. Obligation de typage HER-2 après toute opération d'un cancer du sein infiltrant.	4
2. Conditions de traitement	4
1) Décision de traitement prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.	4
2) Critères d'inclusion en situation adjuvante	4
3) <i>Critères de non inclusion</i>	5
3. Respect des thérapies adjuvantes selon les standards actuels.....	5
1) Il est rappelé que les standards actuels en matière de chimiothérapie adjuvante sont :	5
2) Herceptin et ces standards	5
4. Schéma d'administration.	6
5. En situation adjuvante, le trastuzumab ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :	6
1) Définitives.....	6
2) Temporaires :	7
6. Surveillance cardiologique impérative.	7
1) A l'inclusion	7
2) Suivi de la tolérance cardiaque :	7
3) Les critères d'arrêt de l'Herceptin sont :	7
7. Suivi.	8
2) Suivi par les observatoires des médicaments et des innovations thérapeutiques (OMIT) et audits.	8
2) Etude clinique.....	8
Annexe 1 : Indications de l'AMM actuelle d'Herceptin	9
Annexe 2 : Etudes présentées à l'ASCO.....	10
Annexe 3 : Données de toxicité cardiaque	12
Annexe 4 : Standards actuels des thérapies adjuvantes	14
Annexe 5 : Modalités de pharmacovigilance	15
Que déclarer ?	15
Annexe 6 : Contenu des fiches observatoires	16
Références.....	17
Ont participé à ces travaux :	21

Introduction

Des résultats préliminaires de 3 essais cliniques, réalisés sur le trastuzumab (Herceptin) en traitement adjuvant du cancer du sein, ont été présentés au congrès 2005 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (voir annexe 2). Ils montrent de façon concordante un bénéfice important sur la survie sans rechute et la survie des patientes.

L'Institut National du Cancer (INCa) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), en lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS), rappelant que toute nouvelle indication d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ne peut être validée que par l'obtention d'une extension de cette AMM auprès des autorités de santé (AFSSAPS ou EMEA), souhaitent éclairer le contexte ouvert par ces résultats.

C'est pourquoi l'INCa a mis en place un groupe d'experts afin d'analyser les données présentées à l'ASCO et leurs conséquences potentielles. Cette réflexion, menée conjointement avec l'AFSSAPS, intervient dans le cadre d'un travail commun INCa/ AFSSAPS/HAS sur les molécules onéreuses et les protocoles mentionnés dans le décret du 24 août 2005 relatif aux contrats de bon usage. Ces « protocoles temporaires de traitement » (PTT) sont établis en fonction du contexte scientifique existant au moment de leur élaboration. Ils proposent les orientations à engager en termes de recherche clinique ou de stratégie thérapeutique. Ils sont **temporaires et évolutifs** en fonction des données disponibles et des demandes d'AMM ou de modification de l'AMM formulées par les laboratoires pharmaceutiques.

De manière plus générale, l'Institut National du Cancer et l'AFSSAPS constituent un dispositif permanent de veille scientifique et médicale, afin d'anticiper, au plus près possible de la recherche clinique, les éventuelles avancées pouvant apporter un bénéfice aux patients, et d'éclairer rapidement les professionnels de santé sur ces innovations.

Le protocole temporaire de traitement (PTT) ci-joint, relatif à l'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante, réalise un état des données disponibles au moment de son élaboration et définit le cadre d'utilisation, issu des études réalisées, permettant de présumer un rapport bénéfices-risques favorable.

Ce PTT est basé sur les données de l'étude HERA.

Il vise à éclairer les professionnels de santé sur ces données, en particulier les prescripteurs habilités (prescription réservée aux spécialistes et services hospitaliers de cancérologie, hématologie et oncologie médicale), **qui restent seuls à même d'évaluer le rapport bénéfices-risques individuel** de la prescription en fonction de la situation particulière de leur patient.

Un rappel des indications actuellement validées par l'AMM figure en annexe 1. Le présent PTT ne se substitue pas à l'AMM mais vise à permettre aux patients d'accéder rapidement et de façon cadrée aux innovations, temporairement dans l'attente d'une éventuelle validation de cette nouvelle indication par les autorités de santé. Il est susceptible d'évoluer en fonction des résultats des études en cours et deviendra caduque dès lors que l'indication adjuvante sera incluse dans l'AMM ou au contraire sera infirmée lors de l'examen du dossier. En tout état de cause, il sera révisé au 30 septembre 2006 si l'AMM n'a pas été attribuée à cette date.

1. Obligation de typage HER-2 après toute opération d'un cancer du sein infiltrant.

L'activité du trastuzumab est dirigée contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (human epidermal growth factor receptor-2 HER-2). Herceptin ne doit être utilisé **que chez les patientes HER-2 positives** c'est à dire **dont les tumeurs surexpriment la protéine HER-2** ou amplifient le gène HER-2. L'étude de HER-2 doit donc être proposée le plus tôt possible dans l'histoire de la patiente et obligatoirement effectuée avant le début du traitement par Herceptin dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyse.

La surexpression de HER-2 doit être recherchée par **immunohistochimie** (IHC) sur des fragments tumoraux fixés ou par l'étude de **l'amplification génique** en hybridation in situ (technique FISH¹ ou CISH²)³.

Les patientes pourront bénéficier du traitement par Herceptin si elles présentent une forte surexpression de HER-2, définie par un score 3+ par immunohistochimie, ou par un taux ≥ 4 copies/noyau et/ou un ratio HER-2/Chr17 ≥ 2 par FISH, ou par un taux ≥ 5 copies/noyau par CISH⁴.

En cas de score 2+ en immunohistochimie, la recherche de l'amplification génique devra être positive pour envisager le traitement.

Ce traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration des traitements anticancéreux. Il importe qu'il s'assure de la **qualité de réalisation du test** pour prescrire le trastuzumab aux seules personnes pour lesquelles le rapport bénéfices-risques du produit est favorable. Afin de garantir des résultats exacts et reproductibles, les tests doivent être effectués dans un laboratoire habilité, pouvant attester la validation des procédures des tests utilisés, en particulier l'attestation de l'adhésion à des procédures d'assurance qualité (internes et externes) (cf. recommandations de Saint Paul de Vence concernant la prise en charge des patientes surexprimant HER-2 <http://cours.saint.paul.free.fr>).

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par IHC figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), disponible sur le site de l'EMA (www.ema.eu.int/humandocs).

La connaissance du statut HER-2 est recommandée au moment du diagnostic initial de la maladie pour la stratégie thérapeutique en situation adjuvante et pour une inclusion optimale dans les essais thérapeutiques.

2. Conditions de traitement

1) Décision de traitement prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Compte-tenu de la nécessité d'échange d'informations entre l'anatomopathologiste, le chirurgien, le médecin oncologue, le radiothérapeute, le cardiologue consultant et le médecin traitant, il est impératif que la décision de mise en route d'un traitement adjuvant par Herceptin chez une malade ayant un cancer du sein soit prise lors d'une **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire**.

2) Critères d'inclusion en situation adjuvante

- En monothérapie, après au moins quatre cycles d'un traitement adjuvant reconnu, chez des patientes opérées d'un cancer du sein infiltrant (cf. section 3) ;

¹ Hybridation Fluorescente In Situ

² Hybridation Chromogénique In Situ

³ Le dosage du taux d'ECD n'est pas suffisamment corrélé au statut HER2 tumoral, en particulier en situation métastatique, pour dispenser d'un test tissulaire en vue d'un traitement par trastuzumab. Il n'est à retenir qu'en cas de tissu tumoral non accessible (valeur seuil de positivité > 15 ng/ml).

⁴ Ratio HER2/ Chr17 >2,2 (Vysis/Abbot, Dako) Moyenne signal /noyaux >4-6 (Ventana) Moyenne signal /noyaux >5 (Zymed)

- Herceptin ne doit être utilisé **que chez les patientes dont la tumeur présente soit une surexpression de HER-2 soit une amplification du gène HER-2** déterminée par une méthode précise et validée (cf. section 1) ;
- avec atteinte ganglionnaire (N+) ;
- ou N- en présence d'une tumeur de plus de 10mm de diamètre et avec au moins un facteur pronostic défavorable ;
- Le traitement adjuvant chimiothérapique doit avoir été conforme aux standards actuels pour des formes à risque évolutif : chimiothérapie comportant une anthracycline associée ou non, séquentiellement ou simultanément à un taxane, et ayant comporté au moins 4 cycles de traitement (cf. section 3) ;
- La radiothérapie adjuvante, si elle est indiquée, doit avoir été effectuée avant l'instauration d'un traitement par Herceptin.

3) Critères de non inclusion

- Les patientes présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 55% puisque les patientes incluses dans l'étude HERA présentaient toutes une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure ou égale à 55% (cf. section 5)
- Herceptin ne doit pas être administré en association à une hormonothérapie adjuvante exclusive ne faisant pas suite à une chimiothérapie en dehors d'un essai thérapeutique.
- Enfin, l'administration d'Herceptin ne doit pas se faire au cours d'une éventuelle radiothérapie

3. Respect des thérapies adjuvantes selon les standards actuels.

Les thérapies adjuvantes des cancers du sein incluent les agents cytotoxiques (chimiothérapie), l'hormonothérapie et la radiothérapie (cf. annexe 4). **L'utilisation d'Herceptin en adjuvant doit tenir compte de ces standards actuels.**

1) standards actuels en matière de chimiothérapie adjuvante

Il est rappelé que les standards actuels en matière de chimiothérapie adjuvante sont :

Si le risque de rechute à 10 ans est supérieur ou égal à 10%, la chimiothérapie recommandée sera :

- Pour les tumeurs, N+, RH-
3 cycles de FEC 100 suivi de 3 cycles de docetaxel 100 ou
4 cycles d'AC 60 + 4 cycles de paclitaxel 175 ou
6 cycles de TAC
- Pour les tumeurs N+, RH+
3 cycles de FEC 100 suivi de 3 cycles de docetaxel 100 ou
4 cycles d'AC 60 + 4 cycles de paclitaxel 175 ou
6 cycles de TAC ou
6 cycles de FEC 100⁵
- Pour les tumeurs N-
Un schéma à base d'anthracycline
6 cycles de FEC 100
ou
4 cycles d'AC 60
ou
Epiadriamycine (x4) → CMF x 3-4

2) Herceptin et ces standards

1 Chimiothérapie : Herceptin pourra être administré dans un délai de 6 mois après la fin de la chimiothérapie adjuvante (traitement séquentiel). L'administration de trastuzumab avant la fin de la chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée dans la mesure où l'étude HERA ne prévoyait pas cette possibilité et afin de limiter le risque cumulé de toxicité.

⁵ Le risque de cardiotoxicité en cas d'association au trastuzumab est d'autant plus important que la dose d'anthracycline reçue est élevée.

2 Hormonothérapie : Herceptin pourra être administré de façon concomitante à l'hormonothérapie qui sera débutée, si indication, à la fin de la chimiothérapie adjuvante.

3 Radiothérapie : en l'absence actuelle de données, Herceptin sera administré après la radiothérapie. L'administration de trastuzumab pendant la radiothérapie ne peut être envisagée que dans le cadre d'un essai clinique.

4. Schéma d'administration.

La durée du traitement par Herceptin est de 52 semaines, en l'absence d'une contre-indication à la poursuite du traitement, ou d'une rechute du cancer du sein.

Herceptin peut être administré selon les schémas suivants :

- 1) Dose de charge de 4mg/kg, administrée en 90 minutes en milieu hospitalier, suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg
- 2) Dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6mg/kg toutes les trois semaines.
- 3) Ces 2 schémas peuvent être utilisés successivement chez la même patiente.

Herceptin est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Un équipement d'urgence doit être immédiatement disponible.

Les patientes doivent être surveillées pendant six heures au moins suivant le début de la première perfusion et deux heures après le début des perfusions ultérieures, pour des symptômes tels que : fièvre et frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion (voir 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit). L'interruption de la perfusion peut aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes.

5. En situation adjuvante, le trastuzumab ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

1) Conditions définitives

a) Contre-indications du RCP

- Patientes présentant une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients.
- Patientes présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications ou oxygénodépendantes.

b) Critères d'exclusion basés sur l'étude HERA

- Femme enceinte, ou en cours d'allaitement. En cas d'absence de grossesse à l'inclusion, une contraception efficace est obligatoire pendant toute la durée du traitement
- Critères anatomo-pathologiques de non sensibilité à Herceptin IHC0/1+ ou ICH2+avec FISH ou CISH négatif
- Apparition de signes d'intolérance médicamenteuse en cours de traitement : signes d'hypersensibilité respiratoires, cutanés ou généraux. En cas de doute, le traitement sera suspendu et une réintroduction ne pourra se faire que sous monitoring en milieu de réanimation. En cas de nouvelle réaction d'intolérance, l'arrêt sera définitif.
- Association simultanée avec une anthracycline (libre ou encapsulée)
- **Contre-indications cardiaques :**
 - Insuffisance cardiaque
 - Arythmie non contrôlée à haut risque
 - Angine de poitrine nécessitant un traitement antiangineux
 - Signes d'infarctus transmural à l'ECG
 - Cardiopathie dilatée connue
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 55% (réalisée dans le mois précédent la mise en route du traitement) mesure scintigraphique ou échographique :

- Patientes hypertendues avec cardiopathie hypertrophique sous-jacente à l'échographie cardiaque
- Patientes porteuses de valvulopathies, avec cardiopathie sous-jacente à l'échographie cardiaque.
- Diabétiques traitées par antidiabétiques oraux ou insuline avec cardiopathie sous-jacente à l'échographie cardiaque.

2) Conditions temporaires :

Lorsque la FEVG à l'inclusion est limite : attendre 1 ou 2 mois et, en cas de retour à la normale, introduire Herceptin avec les mêmes critères de surveillance

Nota : Un antécédent d'irradiation thoracique gauche antérieure n'est pas une contre-indication.

6. Surveillance cardiologique impérative.

- L'inclusion d'une patiente dans ce protocole de traitement est subordonnée à l'organisation d'une surveillance cardiologique clinique (par un cardiologue) (cf. ci-dessous paragraphes 6.1 à 6.3).

Les patientes à risque de développer une insuffisance cardiaque doivent être identifiées avant le début d'un traitement par trastuzumab et **le bénéfice du traitement versus le risque doit être soigneusement évalué** chez une patiente avec des **antécédents de maladie cardiaque**, de **signes ou symptômes de dysfonctionnement cardiaque**, d'**exposition préalable aux anthracyclines** avec des doses cumulatives au delà de la dose cumulative recommandée ou d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 55% (cf. section 4.4 du RCP de Herceptin, disponible sur le site de l'EMA www.ema.eu.int/humandocs).

L'efficacité d'Herceptin s'accompagne d'une augmentation modérée des événements cardiaques, nécessitant une surveillance cardiaque prolongée lors de ces études et la **mise en place d'une surveillance cardiaque stricte et prospective lors du traitement par Herceptin** en routine.

1) A l'inclusion

Anamnèse et examen clinique, ECG, échocardiogramme, et/ou scintigraphie des cavités cardiaques (ventriculographie isotopique ou MUGA). Une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par Herceptin.

Tout antécédent cardiovasculaire, toute anomalie détectée dans le bilan ci-dessus imposent une consultation cardiologique préalable (cf paragraphe 5.1).

2) Suivi de la tolérance cardiaque :

Recueil de la FEVG en utilisant la même méthode (scintigraphique ou échographique) :

- 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois après la mise en route du traitement
- Puis 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans après l'arrêt de ce traitement.

Envisager une surveillance plus rapprochée en cas de dysfonctionnement cardiaque, même asymptomatique (toutes les 6 à 8 semaines).

3) Critères d'arrêt :

- Apparition d'une symptomatologie cardiologique
- En fonction de la FEVG :

FEVG	Diminution absolue < 10%	Diminution absolue 10-15%	Diminution absolue ≥ 16%
FEVG ≥ 50%	Poursuite	Poursuite	Arrêt
45% ≤ FEVG < 50 %	Poursuite	Arrêt	Arrêt
FEVG ≤ 44%	Arrêt	Arrêt	Arrêt

Un intervalle libre de 24 semaines devra être respecté entre la dernière administration de trastuzumab et un traitement par anthracyclines.

7. Suivi.

1) Suivi de pharmacovigilance

L'Afssaps met en place un suivi national de pharmacovigilance afin de suivre cette nouvelle utilisation d'Herceptin.

Ce suivi renforcé, coordonné par l'Afssaps, est confié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Dijon. Ainsi, une évaluation de tous les effets indésirables déclarés à l'ensemble des CRPV et/ou aux Laboratoires Roche sera effectuée régulièrement, tous les 2 mois, par le CRPV de Dijon.

Toute nouvelle information sur la sécurité d'emploi d'Herceptin fera l'objet, si nécessaire, d'une communication immédiate par l'Afssaps. De même, un point d'étape sur les risques liés à l'utilisation de ce produit sera effectué par l'Afssaps 6 mois après la publication du PTT Herceptin.

Il est rappelé que tout événement indésirable grave ou inattendu doit faire l'objet d'une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance dont le professionnel de santé dépend. Les coordonnées des CRPV se trouvent sur le site Internet de l'Afssaps et dans le Vidal. (cf annexe 5)

2) Suivi par les observatoires des médicaments et des innovations thérapeutiques (OMIT) et audits.

Permettre un accès rapide et égalitaire, en anticipant l'AMM, avec une prise en charge intégrale du coût du traitement par l'assurance maladie est une initiative française novatrice, qui doit faire l'objet d'un suivi et d'une évaluation régulière. C'est pourquoi ce PTT est assorti d'un suivi médico-économique visant à évaluer les modalités d'utilisation, les risques et les coûts du traitement en population réelle.

Chaque prescription d'Herceptin en situation adjuvante, pour être prise en charge intégralement, devra faire l'objet de fiches (cf. contenu en annexe 6), dont le modèle sera établi par l'INCa, qui seront adressées aux observatoires des médicaments et des innovations thérapeutiques, dont le cahier des charges est en cours de constitution. Dans l'attente de la mise en place de ces observatoires sur l'ensemble du territoire, ces fiches seront adressées à l'INCa. L'Institut traitera et synthétisera les données et effectuera un retour d'information sur son site Internet. Ces données permettront, le cas échéant de faire évoluer le PTT. Des audits sur site seront régulièrement réalisés.

3) Etude clinique

L'Institut National du Cancer favorisera la conduite d'une étude clinique qui devra pouvoir être proposée à l'ensemble des malades en situation adjuvante dans le cadre de la mise en œuvre de ce PTT. Cette étude visera, sur la base d'un recueil simple des données, à préciser les conditions optimales d'utilisation du trastuzumab en adjuvant.

Annexe 1 :

Indications de l'AMM actuelle d'Herceptin

Données validées par l'AMM d'Herceptin (cf. résumé des caractéristiques du produit (RCP), disponible sur le site de l'EMA (www.ema.eu.int/humandocs))

Le trastuzumab (Herceptin) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2). Herceptin est actuellement indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER-2 (20 à 30% des cancers primitifs du sein) :

- *en monothérapie*, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas ;
- *en association avec le paclitaxel*, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- *en association avec le docetaxel*, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER-2, soit une amplification du gène HER-2 déterminée par une méthode précise et validée.

Annexe 2 :

Etudes présentées à l'ASCO

I. Trois essais cliniques randomisés.

1. NCCTG N9831 (Etats-Unis)

- 3 bras
- 3.406 patientes opérées d'un cancer du sein invasif
- HER-2 positives (IHC 3+ ou FISH+, confirmation centralisée)
- N+, ou N- haut risque
- sans facteurs de risques cardiovasculaires (LVEF normale, pas d'antécédents d'accidents CV), hématologiques, hépatiques, rénaux ou neuropathiques,
- non traitées auparavant par anthracyclines ou taxanes

Compare une administration séquentielle ou concomitante de trastuzumab (4mg/kg LD (dose de charge) + 2 mg/kg/wk x 51) avec la chimiothérapie standard (doxorubicine et cyclophosphamide = AC 60/600mg/m² q 3wk x 4, puis paclitaxel 80mg/m²/wk x 12). Herceptin est donné soit après ce traitement standard pendant 52 semaines, soit en même temps que le paclitaxel (12 semaines) puis après pendant 40 semaines.

2. NSABP B31 (Etats-Unis)

- 2 bras
- 2.085 patientes
- mêmes critères d'éligibilité que N9831, mais exclusion des N- haut risque

Compare la même chimiothérapie standard que dans N9831 (AC idem mais paclitaxel 175mg/m² q 3 wk x 4) suivie ou non de trastuzumab pendant 52 semaines (12 semaines communes avec paclitaxel, puis 40 semaines seul) (Herceptin est donné de façon concomitante pendant les 4 cycles de paclitaxel et poursuivi ensuite pendant une durée totale de 1 an).

3. HERA (478 centres dans 39 pays sauf Etats-Unis)

- 3 bras
- 5.090 femmes opérées d'un cancer du sein invasif
- HER-2 positives (IHC 3+ ou FISH +, confirmation centralisée),
- N+, ou N- avec $\geq T1c$ (1/3 des patientes), sans facteurs de risques cardiovasculaires ($LVEF \geq 55\%$)

4 cycles de chimiothérapie (dont 68% avec anthracycline sans taxane et 26% avec anthracycline plus taxane) $\pm$ radiothérapie + Herceptin (8mg/kg $\rightarrow$ 6mg/kg) toutes les trois semaines pendant 1 an versus 2 ans vs surveillance après chimiothérapie adjuvante standard $\pm$ radiothérapie.

II. Résultats présentés à l'ASCO

1) Une analyse intermédiaire poolée des deux premières études sur environ 3350 patientes montre que l'anticorps améliore significativement la survie sans maladie (DFS, critère primaire, analyse en ITT) :

- a. Le **risque de récurrence est réduit de 52%**.
- b. La médiane de survie sans progression à 3 ans est de 87% contre 75% et à 4 ans de 85% contre 67%, soit des gains absolus de 12% et 18%
- c. Le délai avant la première récurrence distante est plus long aussi (90% vs 81% à 3 ans et 90% vs 74% à 4 ans) avec un risque réduit de 53%.
- d. La survie globale est améliorée à 94% versus 92% à 3 ans et 91% versus 87% à 4 ans.
- e. Une tendance à une meilleure survie est observée mais un suivi plus long est nécessaire pour le confirmer.
- f. Le risque de décès est réduit de 33%
- g. La combinaison trastuzumab + chimiothérapie comporte un **risque significatif de toxicité cardiaque, rendant impératif un monitoring de la fonction cardiaque.**

2) Selon l'analyse préliminaire de HERA présentée, portant sur plus de 3300 patientes :

- Le **risque de récurrence est réduit de 46%** avec Herceptin.
- La survie sans récurrence (critère primaire de l'étude) est de 85,8% avec l'anticorps contre 77,4% sans, soit un gain absolu de près de 8% après un an de suivi.
- Le **risque de métastase à distance est réduit de 49%**.
- La survie globale (critère secondaire) est meilleure avec une réduction du risque de décès de 34% mais qui manque encore de significativité statistique.

Toutes les patientes incluses dans HERA continuent d'être suivies. Celles du bras « observation » se verront offrir d'être traitées par trastuzumab. Des résultats sur la durée optimale du traitement (1 an de trastuzumab versus 2 ans) sont attendus pour 2008.

Annexe 3 :

Données de toxicité cardiaque

I. Cancer du sein métastatique avec hyperexpression HER-2 (AMM actuelle), Trastuzumab et insuffisance cardiaque (1) (2)

L'insuffisance cardiaque clinique a été l'effet secondaire le plus important constaté lors du premier essai pivotale ayant conduit à l'AMM, associant chez les patientes avec cancer du sein métastatique Trastuzumab et chimiothérapie (3). Une revue rétrospective des événements cardiaques a montré une forte corrélation entre ceux-ci et l'administration concomitante des anthracyclines. Suite à cette étude, il a été indiqué que **le Trastuzumab ne devait pas être administré de façon concomitante avec une anthracycline.**

En association avec un taxane, un taux de 2% d'insuffisance cardiaque est rapporté dans cette première étude pivotale (Paclitaxel + Trastuzumab) (3) et 1% dans la deuxième étude pivotale (Docetaxel + Trastuzumab) (4). Une analyse incluant 6 essais avec surveillance cardiaque prospective montre que l'incidence d'insuffisance cardiaque clinique est de seulement 2,7% (11 / 145 patientes) (5). Cette même analyse montre aussi que les patientes ayant reçu des anthracyclines au préalable avaient plus de risque de présenter une insuffisance cardiaque symptomatique.

Dans l'essai pivotale utilisant le Trastuzumab en monothérapie, une analyse rétrospective soigneuse montre que 10 patientes ont présenté un événement cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et/ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) absolue de 10% (6). Neuf avaient reçu des anthracyclines au préalable et avaient au moins un autre facteur de risque cardiaque, une patiente avait une maladie cardiaque symptomatique avant l'entrée dans l'étude.

Des études sont en cours pour essayer de mieux comprendre l'insuffisance cardiaque associée à une thérapie avec Trastuzumab. Les études cardiaques prospectives ont montré que des baisses asymptomatiques de la FEVG étaient fréquentes sous Trastuzumab. Les résultats de l'analyse incluant les 6 essais ont montré que les patientes ayant des anthracyclines au préalable avaient 7 fois plus de risque de présenter une baisse significative de la FEVG (baisse absolue de 15% et FEVG < 50%) : 12,2% vs 1,7% (5). Néanmoins, la majorité de ces patientes avec baisse de la FEVG n'ont pas présenté d'insuffisance cardiaque clinique.

Le Trastuzumab a une longue demi vie (28,5 jours). De ce fait, un intervalle libre de 24 semaines devra être respecté entre la dernière administration de Trastuzumab et ensuite un traitement par anthracyclines.

II. Cancer du sein précoce avec hyperexpression HER-2, Trastuzumab et dysfonctionnement cardiaque lors des études présentées à l'ASCO 2005

1/ Joint analysis NSABP-B31/NCCTG-N98831

Cette analyse a comparé les bras 2 de l'étude B-31 & C de l'étude N9831 (AC suivi de Paclitaxel plus Trastuzumab) vs les bras 1 de l'étude B-31 & A de l'étude N9831 (AC suivi de Paclitaxel). L'administration du Trastuzumab était fonction des résultats d'une FEVG effectuée au départ, à 3 mois (fin de la chimiothérapie), à 6, 9 et 18 mois. Les règles permettant l'administration du Trastuzumab dans l'essai B31 sont résumées dans le tableau suivant :

FEVG	Diminution absolue < 10%	Diminution absolue 10-15%	Diminution absolue ≥ 16%
Dans les limites de la normale	Poursuite	Poursuite	Arrêt*
1-5% en dessous de la normale	Poursuite	Arrêt*	Arrêt*
≥ 6% en dessous de la normale	Poursuite*	Arrêt*	Arrêt*

*FEVG réévaluée à 4 semaines

- si les critères pour la poursuite sont retrouvés – reprise du traitement par Trastuzumab
- si un arrêt est confirmé 2 fois consécutifs ou 3 au total – arrêt définitif du Trastuzumab

Un arrêt transitoire ou définitif du Trastuzumab lié à un dysfonctionnement symptomatique ou asymptomatique a été retrouvé dans 2,1%, 7,7%, 7,2% et 2,9% des cas lors des 1^{er}, 2nd, 3^{ème} et 4^{ème} trimestre respectivement.

2/ Etude NCCTG-N98831

Cette analyse a comparé 3 bras, A (AC suivi de paclitaxel), B (AC suivi de paclitaxel suivi de Trastuzumab) et C (AC suivi de Paclitaxel plus Trastuzumab). L'administration du Trastuzumab était fonction des résultats d'une FEVG effectuée au départ, à 3 mois (fin de la chimiothérapie), à 6, 9 et 18 mois. Trastuzumab n'était pas introduit dans cette étude en cas d'apparition d'une symptomatologie clinique cardiaque et/ou une baisse absolue de la FEVG > 15% et/ou une FEVG inférieure à la normale. La différence d'événements cardiaques à 9 mois entre le bras contrôle (A) et le bras Trastuzumab séquentiel(B) est de + 2.2% (95% IC,1.1-3.8%) et entre le bras contrôle (A) et le bras Trastuzumab concomitant(C) de 3,3% (95% IC,2-5.1%)

3/ Etude HERA

Cette étude a comparé une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (observation) vs une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante suivi de Trastuzumab pendant 1 ou 2 ans. Les résultats concernant la comparaison observation versus Trastuzumab ont été présentés avec une médiane de surveillance très courte. L'administration du Trastuzumab était fonction des résultats d'une FEVG effectuée au départ supérieure ou égale à 55%. La cardiotoxicité est résumée dans le tableau suivant :

	Observation N = 1736	Trastuzumab 1 an N = 1677
Diminution absolue de la FEVG > 10% et FEVG < 50%	2,2%	7,1%
Critères FEVG idem plus insuffisance cardiaque clinique NYHA III/IV confirmée par un cardiologue	0% (95%CI : 0.00-0.21)	0,5% (95%CI : 0.25-1.02)
Décès par toxicité cardiaque	0,1%	0%

Nous attendons les résultats des études BCIRG 006 (comparant un schéma avec anthracyclines sans Trastuzumab, avec anthracyclines suivi de Docetaxel plus Trastuzumab et avec Trastuzumab, Docetaxel, Carboplatine concomitant sans anthracyclines) et PACSO4, de la FNCLCC.

Annexe 4 :

Standards actuels des thérapies adjuvantes

1/ La chimiothérapie adjuvante : les standards actuels

Les facteurs pronostiques décisionnels recommandés sont au nombre de 5 :

- le nombre des ganglions axillaires envahis ;
- le grade histologique ;
- la taille tumorale ;
- le statut des récepteurs hormonaux ;
- l'âge de la patiente (inférieure à 35 ans).

L'usage de ces 5 facteurs pronostiques permet de déterminer le risque de rechute dans les 10 ans suivant le traitement du cancer du sein.

Une chimiothérapie adjuvante est recommandée si le risque de rechute est supérieur ou égal à 10 %. L'âge et les comorbidités éventuelles doivent être pris en compte dans l'indication de chimiothérapie.

Les facteurs prédictifs seront une aide à la décision dans des indications limitées de chimiothérapie adjuvante pour évaluer la chimiosensibilité de la tumeur. L'usage des facteurs de prolifération tumorale et de l'expression des récepteurs hormonaux pour évaluer la chimiosensibilité de la tumeur est recommandé.

Il est recommandé de débiter le traitement adjuvant par la chimiothérapie. L'hormonothérapie (cf.ci-dessous) indiquée en cas de tumeur exprimant les récepteurs hormonaux sera débutée après la chimiothérapie.

2/ L'hormonothérapie adjuvante : les standards actuels

2.1 Chez la femme ménopausée,

Il n'y a pas d'indication à poursuivre le tamoxifène au delà de 5 ans et il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'aromatase selon le RCP.

2.2 Chez la femme non ménopausée,

Le tamoxifène seul ou associé à une suppression ovarienne reste l'hormonothérapie de référence. Des données de pharmacologie précliniques ainsi que quelques données cliniques suggèrent que le tamoxifène ne soit pas le traitement optimal en cas de surexpression de HER-2.

Annexe 5 :

Modalités de pharmacovigilance

Les médicaments faisant l'objet d'un PTT sont soumis aux règles de la pharmacovigilance (décret n°2004-99 du 29/01/2004, n° 95-566 du 6/05/1995), et les modalités de déclaration des effets indésirables sont précisées ci-dessous

Qui déclare ?

Tout médecin, pharmacien, chirurgien dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave inattendu susceptible d'être dû au médicament doit en faire la déclaration immédiate. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

Que déclarer ?

- Les effets graves (attendus ou inattendus)
- Les effets inattendus (graves ou non)
- Tout effet jugé médicalement grave (en dehors des définitions de la gravité)
- Tout effet qui a mis le patient en danger (sans pour autant avoir entraîné une mise en jeu du pronostic vital immédiat, une hospitalisation ou le décès)
- Tout arrêt de traitement
- Tout décès (quelle que soit la cause)
- Toute exposition au cours de la grossesse
- Tout mésusage

Aux termes de l'article R. 5144-4 du CSP, les différentes définitions sont les suivantes :

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.

Effet indésirable grave : effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie/malformation congénitale.

A ces critères de gravité s'ajoute toute situation jugée médicalement grave ou tout effet qui a mis le patient en danger (en dehors des situations définies ci-dessus).

Effet indésirable inattendu : effet non mentionné dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Comment déclarer ?

La déclaration est formulée sur l'imprimé de déclaration d'effet indésirable fourni sur le site de l'Afssaps à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf>

A qui déclarer ?

La déclaration doit être faite au Centre Régional de Pharmacovigilance dont le professionnel de santé dépend. Les coordonnées des CRPV se trouvent sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) et dans le Vidal.

Annexe 6 :

Contenu des fiches observatoires

Chaque prescription d'Herceptin devra faire l'objet :

⇒ d'une fiche de décision de traitement, issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire, précisant :

- Numéro d'identification du patient ;
- Date de naissance ;
- Biologie effectuée : test HER-2 (méthode et résultat), RH ;
- Date de consultation cardiologique et examens réalisés, valeur FEVG ;
- Si essai clinique (préciser « payant » ou « gratuit ») ;
- Traitement initial correspondant à la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) ;
- Médicaments associés ou protocoles standard utilisés ;
- Type de traitement : adjuvant, néoadjuvant, avancé, métastatique (1^{ère} à 5^{ème} ligne, puis nième ligne) ;
- Justification éventuelle de la prescription (texte libre) ;
- Date de début de traitement.

⇒ d'une fiche de suivi reliée à la fiche de décision de traitement, remplie, après administration, par l'infirmier, comportant :

- Date ;
- Doses administrées ;
- Chimiothérapie à domicile (HAD, réseau labellisé, autre) ;
- Réhospitalisation après chimiothérapie à domicile et motif ;
- Examens cardiologiques réalisés et résultats.

⇒ A l'arrêt du traitement :

La dernière fiche de suivi devient une fiche de fin de traitement indiquant les causes d'arrêt ou de modification de traitement :

- fin du traitement initialement prévue ;
- effet indésirable ;
- progression ;
- patient en séjour limité ;
- volonté du patient ;
- passage en palliatif ;
- décès (préciser la cause principale) ;
- autre (préciser).

En cas de récurrence ou de décès, date de récurrence ou de décès (et cause principale).

Références

1. Campone M, Bourbonloux E, Fumoleau P, Cardiac dysfunction induced by trastuzumab. Bull Cancer. 2004 Nov 1;91 Suppl 3:166-73.
2. Jones AL, Leyland-Jones B., Optimizing treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer. Semin Oncol 2004 31:29-34
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al, Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 N Engl J Med 344:783-792, 2001
4. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. J Clin Oncol. 2005 May 23
5. Marty M, Baselga J, Gatzemeier U et al Pooled analysis of six trials of Trastuzumab (Herceptin): exploratory analysis of changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) as a surrogate for clinical cardiac events [Abstract 218]. Breast Cancer Res Treat 82:S48, 20003
6. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that have progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 17:2639-2648, 1999

Chimiothérapie adjuvante

Adair F, Berg J, Joubert L et al. Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. Cancer 1974, 33, 1145-1150

Albain KS, Green SJ, Ravdin PM et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). ASCO 2002, abs 143

Amadori D, Nanni O, Marangolo M et al. Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. J Clin Oncol 2000, 18, 3125-34

Andre F, Kallil A, Massard C et al. High mitotic grade is a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Results from 2 randomized trials. ESMO 2004, abs 232P

Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME et al. C-erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998, 16, 1340-1349

Bellon JR et al, Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer : updated results of a prospective randomized trial. J.Clin. Oncol.2005 mar 20;23(9) : 1934-40

Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Effects of improvements in chemotherapy on disease free and overall survival of estrogen-receptor negative, node positive breast cancer: 20-years experience of the CALGB and U.S Breast Intergroup. SABCS 2004, abs 29

Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957, 11, 359-377

Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A et al. Clinical relevance of different sequencing of Doxorubicin and Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in operable breast cancer. J Clin Oncol 2004, 22, 1614-1620

Brain EG, Bachelot T, Serin D et al. Phase III trial comparing adriamycin docetaxel (AT) with adriamycin cyclophosphamide (AC) in the adjuvant treatment of high-risk node negative (pN0) and limited node positive (pN+ ≤ 3) breast cancer (BC) patients (pts): First analysis of toxicity. ASCO 2004, abs 617

Braun S, Pantel K, Mueller P et al. Cytokeratin positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. N Engl J Med 2000, 342, 525-533

Brown RW, Allred CD, Clark GM et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. Clin Cancer Res 1996, 2, 585-592

Budman DR, Berry DA, Cirincione CT et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998, 90, 205-211

Buzdar AU, Valero V, Theriault RL et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptors status. SABCs 2003, abs 302

Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A et al. Gene expression profiling predicts therapeutic response to docetaxel in breast cancer patients. *Lancet* 2003, 362, 280-287

Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21, 1431-1439

Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991, 68, 1309-1317

Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. May 2003, 29, 361-7

Colleoni M, Bonetti M, Coates AS et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000, 18, 584-90

De la Rochefordière A, Asselain B, Campana F et al. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993, 341, 1039

De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 347, 1999-2009

Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992, 10, 1534-1539

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998, 352, 930-42

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1991, 19, 403

Faneyte F, Schrama JG, Peterse JL et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003, 88, 406-412

Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990, 8, 1483-1496

Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988, 6, 1076-1087

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124, 966-978

French Adjuvant Study Group: Benefit of high dose Epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy of node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5 years follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001, 19, 602-611

Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003, 21, 298-305

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003, 21, 3357-65

Gullick WJ, Love SB, Wright C et al. C-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J cancer* 1991, 63, 434-438

Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992, 10, 1049-1056

Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB et al. The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design in 836 breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000, 6, 139-146

Harbeck N, Kates RE, Schmitt M et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004, 5, 348-52

Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ et al. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. *Cytometry* 1993, 14, 482-485

Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21, 976-983

Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer res Treat* 1998, 52, 227-237

Keyomarsi K, Tucker SL, Bedrosian I. Cyclin E is a more powerful predictor of breast cancer outcome than proliferation. *Nat Med* 2003, 9, 152

Loesch D, Greco FA, O'Schaughnessy J et al. A randomized, multicentric phase III trial comparing regimens of doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for patients with high risk breast cancer. *SABCS 2004*, abs 28

Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 116-128

Loprinzi C, Ravdin PM. Decision-making for patients with respectable breast cancer: Individualized decisions for and by patients and their physicians. *Journal of the National Cancer Network* 2003, 1, 189-196

Mamounas E.P., Bryant J., Lembersky B.C., and al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *ASCO* 2003, abs 12

Manders P, Tjan-Heijnen VC, Span PN et al. Predictive impact of urokinase-type plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor type-1 complex on the efficacy of adjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Cancer Res* 2004, 64, 659-64

Martin M., Pienkowski T., Mackey J and al. TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients, *BCRIG 2001*. *SABCS*, abs 43

Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004, 40, 342-51

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001, 30, 5-15

Olivetto IA, Bajdik C, Ravdin PM et al. An independent population-based validation of the adjuvant decision-aid for stage I-II breast cancer. *ASCO* 2004, abs 522

Penault-Llorca F, Cayre A. [Assessment of HER2 status in breast cancer] *Bull Cancer*. 2004 Dec 1;91 Suppl 4:S211-5.

Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V; Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du sein (GEFPICS). [Immunochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines] *Ann Pathol*. 2002 Apr;22(2):150-7

Petit T, Wilt M, Velten M et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomérase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracyclines-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004, 40, 205-211

Pico C, Martin M, Jara C et al. Epirubicin-cyclophosphamide (EC) chemotherapy plus tamoxifen (T) administered concurrent (Con) versus sequential (Sec): randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer (BC) patients. *GEICAM 9401 study*. *ASCO* 2002, abs 144

Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, 10, 2731-2737

Putzai L, Rouzier R, Rajan R et al. Microtubules associated protein TAU is a predictive marker and modulator of response to paclitaxel-containing preoperative chemotherapy in breast cancer. *SABCS 2004*, Abs 112

Roché H, Fumoleau P, Spielman M et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 versus 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *SABCS 2004*, abs 27

Rouesse J, Cvitkovic F, De Lalande B et al. Concomitant or sequential chemo-radiotherapy in operable breast cancer. Final results of a French multicentric phase III study. *SABCS 2002*, abs 649

Shannon CM, Aschley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival ? J Clin Oncol 2003, 20, 3792-3797

Stal O, Skoog L, Rutqvist LE et al. S-phase fraction and survival benefit from adjuvant chemotherapy or radiotherapy of breast cancer. Br J Cancer 1994, 70, 1258-62

Stephens RW, Brunner N, Janicke F et al. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998, 52, 99-111

Tancini B, Bonadonna G, Valagussa P et al : Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5 years results of 12 versus 6 cycles. J Clin Oncol 1983, 1, 2-10

Thor AD, Berry DA, Budman DR et al. C-erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998, 90, 1346-1360

Van't Veer LJ, Dai H, De Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002, 415, 530-536

Wallgren A, Bernier J, Gelber RD et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. Int J Rad Oncol Biol Phys 1996, 35, 649-659

Participants à ces travaux :

Institut National du Cancer :

Laurent Borella, Directeur du Département de l'amélioration de la qualité des soins et de l'accès aux innovations

Dr Christine Bara, Directrice adjointe du Département de l'amélioration de la qualité des soins et de l'accès aux innovations

Dr Muriel Dahan, Département de l'amélioration de la qualité des soins et de l'accès aux innovations

Pr Véronique Trillet-Lenoir, Département de l'amélioration de la qualité des soins et de l'accès aux innovations

Pr Dominique Maraninchi, Président du Conseil Scientifique

Pr Marc Buyse, Directeur du Département recherche clinique

Pr Roland Bugat, Directeur du Département formation éducation

Pr Thierry Le Chevalier, Directeur du Département des relations internationales

Christine Welty, Directrice Générale

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :

Dr Anne Castot, chef du Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur le médicament

Dr Pierre Demolis, chef de l'Unité onco-hématologie

Dr Ventsislava Petrov-Sanchez, évaluateur thérapeutique, Unité onco-hématologie

Dr Alice Rouleau-Quenette, évaluateur, Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur le médicament

Emmanuelle Wargon, adjointe au Directeur Général

Groupe de travail :

Pr Michel Marty, CHU Saint-Louis, Président du groupe de travail onco-hématologie de la commission d'AMM

Pr Pierre Fumoleau, CLCC Dijon, secrétaire général EORTC

Dr Jean Genève, FNCLCC, Directeur du bureau d'études cliniques et thérapeutiques (BECT)

Pr Henri Roché, CLCC Toulouse

Dr Frédéric de Bels, Haute Autorité de Santé, service des recommandations professionnelles

Dr Bachir Dahmani, Haute Autorité de Santé, service d'évaluation des médicaments

Comité de lecture :

Dr Jean-Pierre Armand, Institut Gustave Roussy

Pr Jean-Pierre Bellocq, CHRU de Strasbourg, Président de l'AFAQAP

Pr Véronique Diéras, Institut Curie

Pr Marc Espie, CHU Saint-Louis

Pr Alain Fourquet, Institut Curie

Pr Gilles Freyer, CHU de Lyon

Pr Erick Gamelin, CLCC Angers

Pr Jean-Louis Misset, CHU Saint-Louis

Pr Moïse Namer, CHU de Nice

Pr Frédérique Penault-Llorca, CLCC Clermont-Ferrand

Pr Edith Perez, National Cancer Institute of United States

Pr Martine Piccart, Breast International Group (BIG)

Pr Xavier Pivot, CHU Besançon

Pr Olivier Rixe, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Pr Daniel Serin,

Pr Marc Spielmann, Institut Gustave Roussy

Pr Jean-Jacques Voigt, ICR Toulouse, Président de la Société française de pathologie.

Soutien constitution Fiche observatoire :

Dr Françoise Grûde, **Pr Erick Gamelin**, **Pr Christian Riché**, OMIT Bretagne-Pays de la Loire.