

# Biosimilaires du trastuzumab dans le cancer du sein surexprimant Her2



S. CHALLAL<sup>(1)</sup>, M. OUKKAL<sup>(1)</sup>, N. ABED BENMELHA<sup>(1)</sup>, N. BENACHENHOU<sup>(2)</sup>, W.M. BOUBNIDER<sup>(2)</sup>, A. KOUCHKAR<sup>(3)</sup>, N. TERKI<sup>(3)</sup>, G. BENKHEDDA<sup>(3)</sup>, G. BRAHIMI<sup>(4)</sup>, R. BELKAID<sup>(4)</sup>, K. BOUZID<sup>(5)</sup>

(1) Service d'Oncologie Médicale, CHU Issaad Hassani, Béni Messous, Alger.

(2) Service de Chirurgie Sénologique, Centre Pierre & Marie Curie, Alger.

(3) Service d'Anatomie Pathologique, Centre Pierre & Marie Curie, Alger.

(4) Service de Médecine Préventive et d'Épidémiologie, CHU Issaad Hassani, Béni Messous, Alger.

(5) Service d'Oncologie Médicale, Centre Pierre & Marie Curie, Alger.

## Résumé

La découverte du gène *erb2* et le développement du trastuzumab ont révolutionné la prise en charge du cancer du sein surexprimant le récepteur Her2. Le coût élevé des thérapies anti Her2 a obligé les chercheurs à explorer d'autres alternatives thérapeutiques moins coûteuses et aussi efficaces permettant l'accès aux thérapies innovantes à un plus grand nombre de patients d'où le concept de biosimilarité. Un biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative que le médicament biologique de référence avec des différences liées notamment à la variabilité de la matière première et aux procédés de fabrication. Si une similarité clinique est démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité aux autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée.

Dans ce travail, nous rapportons notre expérience avec un biosimilaire du trastuzumab comme traitement néoadjuvant du cancer du sein Her2 positif. L'objectif principal de l'étude est le taux de réponse complète pathologique (pCR).

### >>> Mots-clés :

Cancer du sein, biosimilaire, trastuzumab, traitement néoadjuvant, réponse complète pathologique.

## Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde et en Algérie. Le récepteur Her2 est exprimé dans environ 15-20% des cas. Le cancer du sein Her2 positif est réputé pour son mauvais pronostic, son agressivité et son potentiel métastatique élevé<sup>(1,2,3)</sup>. L'atteinte ganglionnaire y est fréquente, les récurrences

## Abstract

The discovery of the *erb2* gene and the development of trastuzumab have revolutionized breast cancer management on expressing the Her2 receptor. The high cost of anti-Her2 therapies has led researchers to explore other lower-cost and equally effective therapeutic alternatives that provide access to innovative therapies for more patients, hence the concept of bio-similarity. A biosimilar is a biological drug with the same qualitative and quantitative composition than the reference biological drug with differences related in particular to the variability of the raw material and manufacturing processes. If a clinical similarity is demonstrated between a reference biological drug and its biosimilar in an indication considered as representative, efficacy and safety data extrapolation to other approved indications for the reference biological drug may be considered. In this work, we report our experience with a similar biological trastuzumab as a neoadjuvant treatment for Her2-positive breast cancer. The main objective of the study is the pathological complete response rate (pCR).

### >>> Key-words :

Breast cancer, bio similar, trastuzumab, neoadjuvant treatment and pathological complete response.

post opératoires sont souvent précoces. La moitié des patientes n'expriment pas les récepteurs hormonaux, et sur le plan thérapeutique elles sont sensibles aux anthracyclines<sup>(4,5)</sup>.

Le développement des traitements anti Her2 en 1984 a transformé l'histoire naturelle du cancer du sein Her2

positif en améliorant son pronostic et sa survie, la rendant comparable à celle des patientes Her2 négatif<sup>(6,7)</sup>.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant spécifique dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur transmembranaire Her2, ce qui a permis l'inhibition de la prolifération cellulaire dépendant du récepteur Her2<sup>(8,9)</sup>.

La première utilisation du trastuzumab en situation métastatique a été réalisée en 1998<sup>(10,11,12)</sup> ; il a été approuvé en adjuvant en 2006, en néoadjuvant en 2011 ; et l'utilisation

de la forme sous cutanée en 2013<sup>(10,11,12,13)</sup>.

Plusieurs études de chimiothérapie néoadjuvante ont montré l'intérêt de cette option par rapport à la chimiothérapie adjuvante<sup>(14,15,16)</sup>.

### Trastuzumab en néo adjuvant

Plusieurs essais cliniques ont démontré la corrélation entre l'amélioration de la survie avec la réponse complète histologique chez des patientes atteintes de cancer du sein Her2 + traitées par trastuzumab en situation néoadjuvante : Tableau 1<sup>(17, 18, 19, 20, 21)</sup>.

Tableau 1 : Essais de traitement néo adjuvant avec le trastuzumab

Études	N	Protocoles	pCR%
NOAH <sup>(17)</sup>	231	HA-P/HP/H-CMF VS AP/P/CMF	38/19
NeoAlto <sup>(18)</sup>	450	P-L/P-H/P-H-Lsuivi 3FEC	24,7/29,5/51,3
Kristine <sup>(19)</sup>	444	TCH-Per/TDM1-Per	56/44
H.C.Kolberg <sup>(20)</sup>	51	TCH	40
Echavarria <sup>(21)</sup>	84	TCH	47

H : trastuzumab ; P : paclitaxel ; A : doxorubicine ; E : epirubicine ; L : lapatinib ; Per : pertuzumab ; TDM1 : kadcyca ; CMF : cyclophosphamide-methotrexate-5 fluorouracil ; TCH : docetaxel-carboplatin-trastuzumab

Le coût financier très élevé de ces thérapies ciblées en général et du trastuzumab en particulier pèse lourd sur les budgets de santé des états, en particulier ceux en voie de développement limitant ainsi l'accès des patientes au traitement et occasionnant des pénuries récurrentes préjudiciables à la bonne prise en charge de ces patientes. Le coût moyen d'une patiente atteinte d'un cancer du sein Her2 positif traitée par trastuzumab est estimé à 4.500 dollars/mois ou 50.000 dollars/an<sup>(22)</sup>.

Tenant compte de la crise économique mondiale, l'industrie pharmaceutique a été contrainte d'explorer d'autres stratégies thérapeutiques aussi efficaces et moins coûteuses permettant de traiter un plus grand nombre de patientes tout en assurant une efficacité optimale et une sécurité certaine, d'où le concept de médicaments biosimilaires, introduits dans la législation pharmaceutique de l'Union Européenne (UE) en 2004 avec prise d'effet en 2005<sup>(23)</sup>.

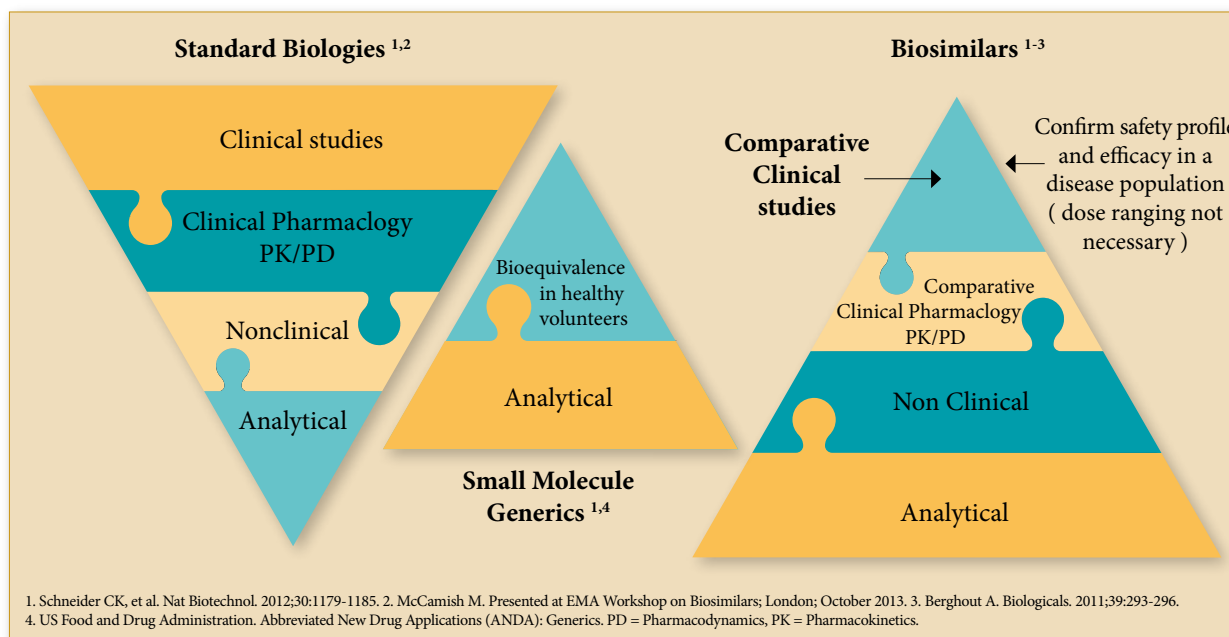
### Définition du biosimilaire

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique

de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication, et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire<sup>(24)</sup>.

### Conditions de développement et réglementation

L'industrie pharmaceutique et l'EMA contrôlent le développement des biosimilaires qui impliquent une technologie de pointe. Ils doivent être similaires en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport aux médicaments de référence en procédant à des tests de comparabilité de qualité en préclinique (propriétés physico-chimiques et biologiques) et des études de comparabilité clinique : (figure 1)<sup>(25)</sup>.



1. Schneider CK, et al. Nat Biotechnol. 2012;30:1179-1185. 2. McCamish M. Presented at EMA Workshop on Biosimilars; London; October 2013. 3. Berghout A. Biologicals. 2011;39:293-296. 4. US Food and Drug Administration. Abbreviated New Drug Applications (ANDAs): Generics. PD = Pharmacodynamics, PK = Pharmacokinetics.

Figure 1 : Étapes de développement d'un bio similaire comparé au médicament biologique de référence.

L'efficacité des biosimilaires a été démontrée dans le traitement du diabète, des maladies auto-immunes et du cancer. Ils sont représentés essentiellement par l'insuline, les hormones de croissance, facteur de croissance et érythropoïétine et les anticorps monoclonaux (26).

Le développement des essais cliniques avec les biosimilaires du trastuzumab relève d'une réglementation plus stricte. La FDA, l'EMA, et OMS recommandent des études d'équivalence lorsqu'il s'agit d'essais comparatifs avec le produit de référence, et dans certains cas, une conception de non-infériorité peut être appropriée (27,28,29). L'extrapolation des données avec l'anticorps monoclonal biosimilaire aux indications approuvées pour le produit de référence est possible en suivant les lignes directrices de l'EMA et de la FDA qui élaborent un document d'orientation sur l'utilisation de la réponse complète pathologique (pCR) dans le cadre d'un traitement néoadjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable comme un objectif principal pour

soutenir l'approbation des médicaments (30), et du taux de réponse objectif en situation métastatique.

### L'interchangeabilité

L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement à condition d'informer le patient et d'avoir son accord, d'assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement et une traçabilité sur les produits concernés. L'interchangeabilité est encore sujette à débat dans notre pays en l'absence d'une réglementation rigoureuse pour l'utilisation des biosimilaires. (31)

### Biosimilaires du trastuzumab

Le brevet du trastuzumab est tombé dans le domaine public en 2014 pour l'Europe et en 2019 pour les états Unis (USA), ce qui a ouvert les portes au lancement d'un ensemble de molécules biosimilaires du trastuzumab (figure 2) (32).

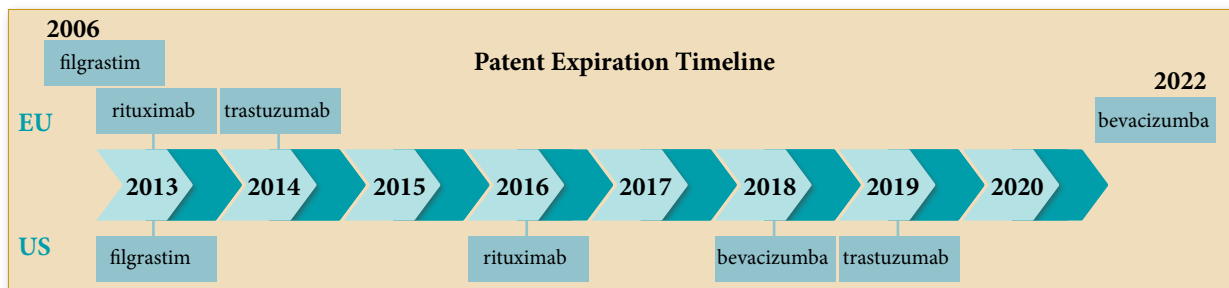


Figure 2 : Brevets des biothérapies en Europe et États Unis

Le biosimilaire du trastuzumab des laboratoires Mylan (MYL14010) a été lancé en 2013 en Inde<sup>(33)</sup> et a obtenu son AMM américaine (FDA) en 2016.

Le CT-P6, un autre biosimilaire du trastuzumab du laboratoire Celltrion est approuvé par le ministère sud-coréen de l'alimentation et la sécurité des médicaments en Janvier 2014<sup>(34)</sup>.

En Janvier 2016, le Ministère de la Santé de la Fédération de Russie a approuvé le BCD-022 sur la base d'une étude multicentrique comparant la pharmacocinétique, l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité du BCD-022 avec ceux de la molécule de référence<sup>(35)</sup>.

En Algérie, nous disposons de deux biosimilaires du trastuzumab, le Can Mab™ (150 mg/ 440 mg) et Hertraz 440 mg tous deux fabriqués en Inde par les laboratoires Biocon.

### Études cliniques avec les biosimilaires du trastuzumab

Plusieurs études ont été lancées avec les biosimilaires du trastuzumab ; les résultats de plusieurs d'entre elles ne sont pas encore publiés (table 1)<sup>(38)</sup>.

Étude du laboratoire coréen Celltrion comparant le CT-P6 associé au paclitaxel versus Herceptin+paclitaxel dans une analyse groupée des données à partir d'une étude pharmacocinétique de phase I/IIb ; et d'une étude de phase III d'efficacité et d'innocuité chez les femmes atteintes du cancer du sein métastatique HER2 positif (n=118) avec un taux de réponses objectives (ORR) de 56% et un profil de toxicité similaire à celui de l'Herceptin. Aucune donnée sur l'immunogénicité n'a été déclarée<sup>(36)</sup>.

**Étude HERITAGE de phase III** randomisée en double aveugle comparant 2 bras de traitement, trastuzumab versus trastuzumab-dkst, en association avec du Docetaxel ou du Paclitaxel pour un minimum de 8 cycles. Le trastuzumab et le biosimilaire sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie (figure 3). L'étude a inclus 500 patientes atteintes de cancer du sein métastatique Her2-positif, naïves de tout traitement. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de réponses objectives à 24 semaines ; les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) et le profil de toxicité<sup>(37)</sup>. Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 2.

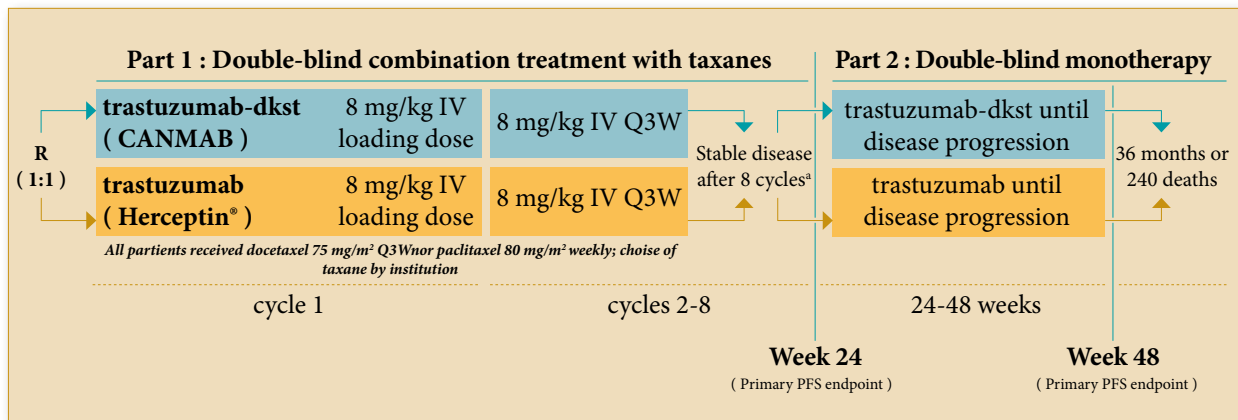


Figure 3 : Design de l'étude Héritage

Tableau 2 : Résultats de l'étude Héritage

Objectifs	trastuzumab-dkst	trastuzumab
ORR (24 semaines)	69,6%	64%
PFS (48 semaines)	44,3%	44,7%
OS (48 semaines)	89,1%	85,1%

Le tableau 3 apporte un récapitulatif des différentes études ayant utilisé des biosimilaires du trastuzumab.

Tableau 3 : Études avec du trastuzumab bio similaire

Produit de référence	Expiration du brevet UE/US	Biosimilaire	Laboratoire	Objectif principal	Condition	Publication
trastuzumab (Herceptin Genentech)	2014/2019	BCD-022	Biocard	ORR	Her2 + MBC	Phase I :BCD-022 PK similaire / trastuzumab <sup>[39]</sup>
		PF-05280014	Pfizer	PK,ORR Second ORR	Her2+ EBC Her2+ MBC	Préclinique : PF-05280014 / trastuzumab : PK & immunogénicité <sup>[40]</sup> Phase I : PF-05280014 / trastuzumab sujets sains <sup>[41]</sup>
		ABP 980	Amgen	ORR	Her2+EBC	Phase I: ABP 980 : PK, PD, tolérance et immunogénicité/ trastuzumab sujets sains <sup>[42]</sup>
		CT-P6	Celltrion	pCR	Her2+ EBC Her2 MBC	Phase I/IIB: CT-P6 / trastuzumab: PK, sécurité / trastuzumab patientes HER2+ MBC <sup>[43]</sup> Phase III: CT-P6 efficacité(ORR) et tolérance / trastuzumab en association avec paclitaxel <sup>[38]</sup>
		SB3-G31-BC	Samsung Bioepis	pCR	HER2+ BC	Pas de publication
		Hercules/ Myl1401O	Mylan GmbH	ORR	HER2+ MBC	Pas de publication

### Expérience du service d'oncologie médicale du CHU de Béni Messous

Nous rapportons notre expérience avec le trastuzumab-dkst (Canmab® 150 mg) dans le cadre d'un travail prospectif évaluant en situation néoadjuvante l'effet du trastuzumab-dkst sur la réponse histologique des femmes

atteintes de cancer du sein stade II, III, surexprimant Her2. L'objectif principal de l'étude est la réponse histologique complète (pCR).

Durant l'année 2018, nous avons traité 39 patientes par chimiothérapie néoadjuvante à base de docetaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin AUC 6 et trastuzumab-dkst,

8m/kg pour la dose de charge, et 6mg/kg pour la dose d'entretien (J1=J21). Un total de 6 cures est prévu, suivi d'un traitement chirurgical et poursuite du trastuzumab-dkst en monothérapie pour une durée totale d'un an.

## Résultats

L'âge moyen des patientes au diagnostic est de 48 ans, 24 patientes au stade II (61,5%), et 15 patientes au stade III (38,5%).

La taille tumorale clinique moyenne est de 5cm, l'atteinte ganglionnaire est retrouvée dans 87,1% et les récepteurs hormonaux ont été positifs (RH+) dans 52,28% et négatifs RH- dans 47,72%.

32 patientes ont reçu les 6 cycles de traitement, suivis d'une chirurgie avec un taux de conservation mammaire de 18,75%.

La réponse histologique est évaluable chez 31 patientes, dont 48,38% de réponse complète histologique. Sur le plan ganglionnaire, on retrouve 46,15% de conversion ganglionnaire sur 26 patientes opérées avec atteintes ganglionnaires. La réponse complète histologique est moindre dans le groupe exprimant les récepteurs aux œstrogènes soit 26,66% vs 73,33% dans le groupe sans expression des récepteurs hormonaux. On constate également, un faible pourcentage de toxicité de grade 3-4 hématologique et/ou non hématologique et absence de cas d'insuffisance cardiaque.

## Conclusion

Les biosimilaires représentent actuellement une alternative intéressante aux produits biologiques de référence et permettent de réduire de façon drastique la facture des médicaments notamment dans les pays en voie de développement comme l'Algérie.

Néanmoins, une réglementation stricte et un contrôle rigoureux sont indispensables pour garantir à nos patients des médicaments de qualité avec une efficacité et sécurité équivalente à celle des médicaments biologiques de référence.

## Date de soumission

27 Août 2019.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- Hynes NE, Stern DF (1994) : The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochem Biophys Acta Rev Cancer* 1198 :165-84
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. (1987) Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/

neu oncogene. *Science* 235 :177-82

- King CR, Kraus MH, Aaronson SA (1985) amplification of a novel v-erbB- related gene in human mammary carcinoma. *Science* 229 :974-6
- Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E et al. (2000) HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project protocol B-15. *JNCI Cancer spectrum* 92 :1991-8
- Muss HB, Thor AD, Berry DA et al (1994): c-erbB-2 Expression and Response to Adjuvant Therapy in women with Node – Positive Early Breast Cancer. *The N Engl Med* 330: 1260-6
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. (2005) Randomized phase II trial of the 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: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23: 4265-74
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. (2001) use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344 : 783-92
- Sliwkowski MX, Lefgren JA, Lewis GD et al. (1999) non clinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab. *Semin Oncol* 26 (suppl 12) :60-70.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J et al. (2001) trastuzumab, a Humanized Anti Her2 Receptor Monoclonal Antibody, inhibits Basal and Activated Her2 Ectodomain Cleavage in Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 61 :4744-9.
- Commission de la transparence: Avis du 25 mai 2016: Haute autorité de santé (HAS).
- US FDA prescribing information for Herceptin.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. (2001) use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-792
- EMA summary of product characteristics for Herceptin
- Rastogi P, Anderson SJ, Ours HD, et al. La chimiothérapie préopératoire: B-18 et B-27. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 778-785.
- Ours HD, Anderson S, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocole de projet B27. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2019-2027.
- Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. L'utilisation d'alternative, non-résistance croisée chimiothérapie adjuvante sur la base de la réponse pathologique à un régime à base de doxorubicine-néoadjuvante chez les femmes atteintes d'un cancer du sein operable: *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2294-2302.
- Gianni L et al: (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 ;375 :377-84
- J. Baselga & al. First Results of the NeoAlto Trial (BIG 01-06/EGF 106903): Abstract S 3-3. SABCS 2010.
- Hurvitz SA, et al. pCR rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr 500).
- Hans-Christian Kolberg, et al: Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, carboplatin, and weekly trastuzumab (TCH) activity in HER2-positive early breast cancer: Results after a median follow-up of 4.5years *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 28S; abstr 140)
- Multicenter analysis of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive breast cancer. Echavarría et al, *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Feb; 162(1):181-189.
- Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *P T* 2012; 37:499-502.
- Berghout, A. programmes cliniques dans le développement de produits biothérapeutiques similaires: justification et principes généraux *Biologicals.* 2011; 39: 293-296

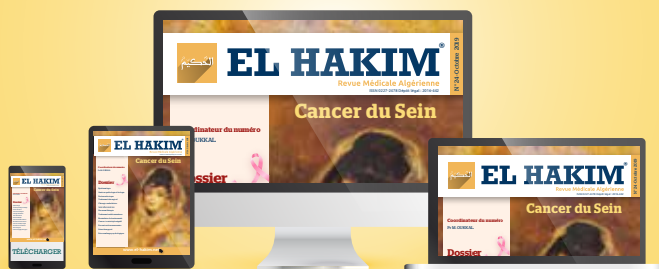
24. ANSM -Rapport sur les médicaments Biosimilaires – Mai 2016
25. Commission Européenne «Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires ». Un document consensuel d'information 2013
26. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Considérations scientifiques pour démontrer biosimilarité un produit de référence.
27. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Considérations scientifiques pour démontrer biosimilarité un produit de référence
28. Dranitsaris, G., et al, conception des essais cliniques dans le développement de médicaments biosimilaires. 2013; 31: 479-487.
29. Organisation mondiale de la santé. Lignes directrices sur l'évaluation des produits biothérapeutiques similaires.
30. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Réponse complète Pathologique dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein au stade précoce (2012).
31. US Food and Drug Administration. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation. Act of 2009. Guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2015 (last update, Apr2015
32. Leung LKS, et al. Chin J Cancer.2016; 35:91. Chopra R, Lopes G. J Global Oncol. 2017.
33. Biosimilaires de trastuzumab. GABI en ligne-génériques et l'initiative des biosimilaires. 2014
34. Trastuzumab bio similaire approuvé en Corée. GABI en ligne-génériques et l'initiative des biosimilaires 2014
35. BIOCAD annonce le premier biosimilaire de trastuzumab approuvé par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie. 2016
36. Le Herzuma de Celltrion reçoit l'approbation Corée MFDS Celltrion. 2014 15 Janvier
37. Rugo HS, Barve A, Watter CF, et al.: HERITAGE: un essai de phase III. J Clin Oncol. 2016; 34
38. Table 1: HS. Rugo & al.; Traitement du cancer. revue 46.2016 (73-79)
39. Stenina MB, et al. Pharmacokinetics and safety of BCD-022, trastuzumab biosimilar candidate, compared to Herceptin in patients. J Clin Oncol 2014;32(15 suppl):
40. Hurst S, et al. Comparative non clinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and trastuzumab (Herceptin). Bio Drugs 2014; 28:451-9.
41. Yin D, et al. A randomized phase I pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01). Br J Clin Pharmacol 2014; 78:1281-90.
42. Wisman LA, et al. A phase I dose-escalation and bioequivalence study of a trastuzumab biosimilar in healthy male volunteers. Clin Drug Invest 2014;34:887-94.
43. Im Y-H, et al. Phase I/IIB clinical trial comparing PK and safety of trastuzumab and its biosimilar candidate CT-P6. Breast2013;22 (suppl): S108
44. Im Y-H, Odarchenko P, Grecea D. Double-blind, randomized, parallel group phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer (MBC) as first-line treatment. J Clin Oncol 2013;31. Abstr 629.







**EL HAKIM**<sup>®</sup>  
Revue Médicale Algérienne

Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :

**www.el-hakim.net**



Accès  
gratuit\*

-  elhakimmedecine
-  elhakim.revuemedicale
-  el\_alg
-  linkedin.com/in/el-hakim

(\*) exclusivement réservé aux professionnels de la santé