



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN^{MD}) DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN ANALYSE II (2008)

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Revue d'utilisation et Analyse descriptive

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 4 juin 2009

AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	6
1.1 Buts et objectifs	6
1.2 Méthodologie	6
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION	7
2.1 Population	7
SECTION 3. TRAITEMENT AVEC LE TRASTUZUMAB EN ADJUVANT	8
3.1 Nombre de doses administrées	8
3.2 Durée du traitement.....	9
SECTION 4. SUIVI	10
4.1 Durée de suivi	10
4.2 Statut, au 30 juin 2008, des patientes incluses dans l'étude.....	10
4.3 Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire des patientes traitées avec le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein	12
4.4.1 Diminution de la FEV - Cardiotoxicité	13
SECTION 5. ANALYSE ET COMMENTAIRES	15
SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS	18
SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	19
ANNEXE 1 PROTOCOLE	20
ANNEXE 2 FEUILLE DE COLLECTE	21

RÉSUMÉ

La présente analyse rapporte les résultats de la première année d'utilisation du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein. En 2008, le PGTM a recueilli les informations quant au traitement complet (un an) et a entrepris un suivi quant aux effets indésirables, à la possible cardiotoxicité du trastuzumab et à l'évolution (rémission, récurrence, survie) de cette cohorte.

Méthodologie : Tous les dossiers des patientes ayant reçu le trastuzumab pour un traitement adjuvant du cancer du sein dans les CHU du Québec entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 mai 2006 et ayant fait partie de la première analyse PGTM ont été revus.

Résumé des résultats :

Traitement d'un an

Pour la population à l'étude, une moyenne de 17,3 doses ont été administrées sur une période moyenne de 11,5 mois. La majorité des patientes (93 %) incluses dans cette étude ont reçu le trastuzumab aux 3 semaines. Les patientes soumises au régime « aux trois semaines » ont reçu en moyenne 16 doses sur une durée moyenne de 10,9 mois.

Interruption de traitement

Dans la population à l'étude, 22 % des patientes ont dû interrompre leur traitement au trastuzumab pour divers motifs. Ces patientes ont reçu en moyenne 9,7 doses de trastuzumab sur une durée moyenne de 6,6 mois. Les raisons mentionnées qui ont mené à l'interruption du traitement sont une progression de la maladie ou la survenue d'effets indésirables (y compris une diminution de la FEV ou une cardiotoxicité).

Pour 17 % des doses, on a noté un écart de plus de trois semaines entre deux doses consécutives. Les raisons de ces délais n'ont pas été systématiquement décrites. Il faut noter l'interruption temporaire du traitement de trois patientes en raison d'une diminution de la FEV. Ces patientes ont cependant été en mesure de recevoir la totalité des doses prévues.

Suivi - efficacité

En consultant les notes de suivi des cliniciens, on a relevé, en date du 30 juin 2008, dans le dossier de 82 % des patientes incluses dans cette analyse, une mention à l'effet « qu'il n'y avait rien à signaler » ;/« qu'il n'y avait pas de signe de récurrence » ; « que la mammographie était normale ». Cependant, pour 13 % des patientes, on a noté une récurrence avec ou sans métastases et une patiente est décédée. L'information était manquante pour 2 patientes. Des métastases cérébrales ont été remarquées chez 6 % de notre population (soit cinq patientes).

Pour la population incluse dans cette analyse, après un suivi médian de 751 jours, la survie sans maladie est donc de 82.

Suivi de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV)

On a noté une diminution de la FEV ou une symptomatologie laissant soupçonner une insuffisance cardiaque chez 22 patientes (24 %).

Mesure de la FEV

Les recommandations énoncées dans le document du CEPO et du PGTM soulignent l'importance de faire un suivi de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV). Ainsi, il est recommandé d'obtenir au moins une mesure de la FEV avant le début du traitement, de réaliser une mesure tous les trois mois pendant le traitement et d'effectuer une mesure à la fin du traitement

Il faut noter que 27 % des patientes n'avaient pas de mesure de la FEV initiale (avant l'administration de trastuzumab) inscrite à leur dossier. Le nombre moyen de mesures de la FEV inscrit pendant le traitement était de 3,1. Plus de la moitié des patientes n'ont pas vu leur FEV mesurée (ou versée à leur dossier) après la fin de leur traitement au trastuzumab. Pour six patientes, la dernière mesure de la FEV, après la cessation de la prise du trastuzumab, était toujours inférieure à 50 %.

Recommandations :

- ◆ Le PGTM encourage la diffusion des données de cette analyse aux cliniciens concernés dans les CHU.
- ◆ Un suivi rigoureux et une inscription plus détaillée des mesures de la fraction d'éjection ventriculaire sont recommandés, car la diminution de la FEV semble être plus fréquente dans notre analyse que dans les études cliniques.
- ◆ Poursuivre le suivi de cette cohorte : Un suivi à plus long terme de ces patientes pourrait notamment donner de l'information aux cliniciens sur l'efficacité globale du trastuzumab, puisqu'on remarque des interruptions plus fréquentes du traitement par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature scientifique.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

Ce projet visait le suivi des patientes ayant reçu le trastuzumab dans le cadre d'un traitement adjuvant et qui avaient été incluses dans la première étude du PGTM publiée en 2007.

Les principaux objectifs consistaient à :

- ◆ Décrire les traitements reçus par cette population ;
- ◆ Décrire le suivi de ces patientes (étant donné que le traitement prévu d'une durée d'un an était terminé) en particulier de la fraction d'éjection ventriculaire et des effets indésirables ;
- ◆ Décrire le statut oncologique des patientes.

1.2 Méthodologie

Cf. protocole de l'annexe 1

Population

Toutes les patientes ayant reçu le trastuzumab pour un traitement adjuvant d'un cancer du sein entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 mai 2006, qui avaient participé à la première analyse du PGTM. La collecte de données s'est effectuée, selon le CHU, par consultation des dossiers médicaux, des dossiers de la pharmacie et des rapports de laboratoire.

Les patientes incluses dans des protocoles de recherche ont été exclues de cette analyse.

Période de collecte

Le collecteur devait, durant l'été 2008, mettre à jour (en date du 30 juin 2008) les dossiers des patientes incluses dans cette étude. Il devait s'assurer d'obtenir les informations pertinentes pour remplir le formulaire. Les données recueillies devaient permettre de compléter l'analyse de 2006.

Collecte de données

Un formulaire papier permettait de réunir l'information nécessaire (cf. annexe 2).

Analyse

Le fichier EXCEL contenant les informations de chacun des CHU a été analysé pour produire les informations contenues dans ce rapport.

Confidentialité

À noter que les informations transmises par chacun des CHU au centre responsable de l'analyse étaient dénominalisées. (cf. protocole de l'annexe 1)

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des quatre CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données et les résultats globaux.

SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

2.1 Population

Pendant la période étudiée, 90 patientes ont reçu le trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein dans les quatre CHU. Au 30 juin 2008, l'âge moyen des patientes était de 56 ans.

Tableau 1 : Population

POPULATION ÉTUDIÉE	
	PGTM (N=90)
Âge moyen médiane	56 ans [30-88] 56 ans
Chirurgie pour résection complète de la tumeur*	95 % (n=86)
Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm*	41 % (n=37)
Atteinte ganglionnaire*	60 % (n=54)
Sous hormonothérapie*	40 % (n=36)
A reçu de la radiothérapie*	53 % (n=48)

* information recueillie lors de la collecte à l'été 2006

Tableau 2 : Stade de la maladie à l'introduction du trastuzumab*

STADE DE LA MALADIE	
STADE	PGTM (N=90)
I	20 % (n=18)
II A	32 % (n=29)
II B	22 % (n=20)
III A	16 % (n=14)
III B	1 % (n=1)
III C	3 % (n=3)
NSP	6 % (n=5)

* information recueillie lors de la collecte à l'été 2006

SECTION 3. TRAITEMENT AVEC LE TRASTUZUMAB EN ADJUVANT

3.1 Nombre de doses administrées

Le traitement adjuvant du cancer du sein à l'aide du trastuzumab prévoyait l'administration de celui-ci une fois par semaine ou toutes les trois semaines sur une durée d'un an. La majorité des patientes des CHU ont reçu le trastuzumab à la fréquence « aux trois semaines », un traitement complet devait donc comprendre une dose de charge puis 17 à 18 doses de trastuzumab.

Tableau 3 : Administration du trastuzumab

ADMINISTRATION DU TRASTUZUMAB	
	PGTM (N=90)
Fréquence d'administration du trastuzumab % de la population avec fréquence q 3 semaines % de la population avec fréquence q 1 semaine % de la population avec fréquence mixte (q 1 semaine et q 3 semaines)	93 % (n=84) 2 % (n=2) 4 % (n=4)
Nombre moyen de doses reçues Population à l'étude (n=90)* [min.-max.] Écart type	17,3 [2-52] 7,6
Patientes avec fréquence d'administration q 3 semaines (n=84)* [min.-max.] Écart type	16,0 [2-22] 5,0
Patientes avec traitement interrompu (n=20)* [min.-max.] Écart type	9,7 [2-17] 5,1

* : y compris la dose de charge

3.2 Durée du traitement

Des 90 patientes incluses dans cette étude, 70 (78 %) ont poursuivi le traitement prévu jusqu'à son terme et 20 (22 %) ont vu leur traitement être interrompu pour diverses raisons. Il faut noter que pour 17 % des doses, on a remarqué un délai de plus de quatre semaines entre deux doses consécutives (population avec fréquence de traitement prévue toutes les trois semaines). Les raisons entourant ces retards n'ont pas été consignées de façon systématique.

Tableau 4 : Durée du traitement

DURÉE DU TRAITEMENT	
	PGTM (N=90)
Durée moyenne du traitement pour toute la population (n=90) [min.-max.] Médiane	11,5 mois [2,5-42,0] 12,0 mois
Durée moyenne du traitement pour les patientes ayant reçu le trastuzumab toutes les 3 semaines (n=84) [min.-max.] Médiane	10,9 mois [1,5-24,0] 12,0 mois
Durée moyenne du traitement pour les patientes chez qui le trastuzumab a été interrompu (n=20) [min.-max.] Médiane	6,6 mois [1,5-12,6] 6,8 mois

SECTION 4. SUIVI

4.1 Durée de suivi

Il faut noter que pour trois patientes seulement, il n'a pas été possible d'obtenir d'informations sur l'évolution de leur état après l'administration de la dernière dose de trastuzumab. Pour trois patientes, il n'a pas été possible d'identifier la date du dernier suivi (une note du clinicien a été répertoriée, mais la date de son inscription au dossier de la patiente n'était pas disponible). Le suivi des patientes devait être fait en date du 30 juin 2008.

Le suivi médian (date de la première dose de trastuzumab et note la plus récente du clinicien au dossier) des patientes incluses dans cette analyse (un suivi et une date de suivi étaient disponibles) est de 751 jours [min. 155 jours, max. 1141 jours] (n = 84 patientes).

4.2 Statut, au 30 juin 2008, des patientes incluses dans l'étude

Suivi des patientes

Le PGTM a été en mesure d'obtenir des informations quant à l'état de santé oncologique des patientes dans la grande majorité des cas. Ainsi, 70 patientes ont pu poursuivre leur traitement jusqu'à son terme (un an) et 20 patientes ont vu leur traitement être interrompu pour diverses raisons. Un décès a été rapporté dans la population étudiée.

Traitement complété

On a pu relever, chez la majorité des patientes (n = 59) ayant terminé le traitement tel que prévu, une note à l'effet qu'au moment de la dernière visite, il n'y avait pas de signe de récurrence du cancer du sein (rien à signaler, mammographie normale, rémission, etc.) Pour neuf patientes, par contre, une récurrence locale ou des métastases (cérébrales, osseuses, hépatiques ou pulmonaires, lymphangite carcinomateuse) ont été notées, et pour deux patientes, un autre problème de santé a été souligné (adénocarcinome ovarien, micronodule parenchymateux stable).

Traitement interrompu

Parmi les patientes dont le traitement a été interrompu, 14 avaient une note au dossier mentionnant qu'il n'y avait rien à signaler (pas de preuves de récurrence), chez trois d'entre elles, on a observé une progression de la maladie et pour trois autres, l'information n'était pas disponible.

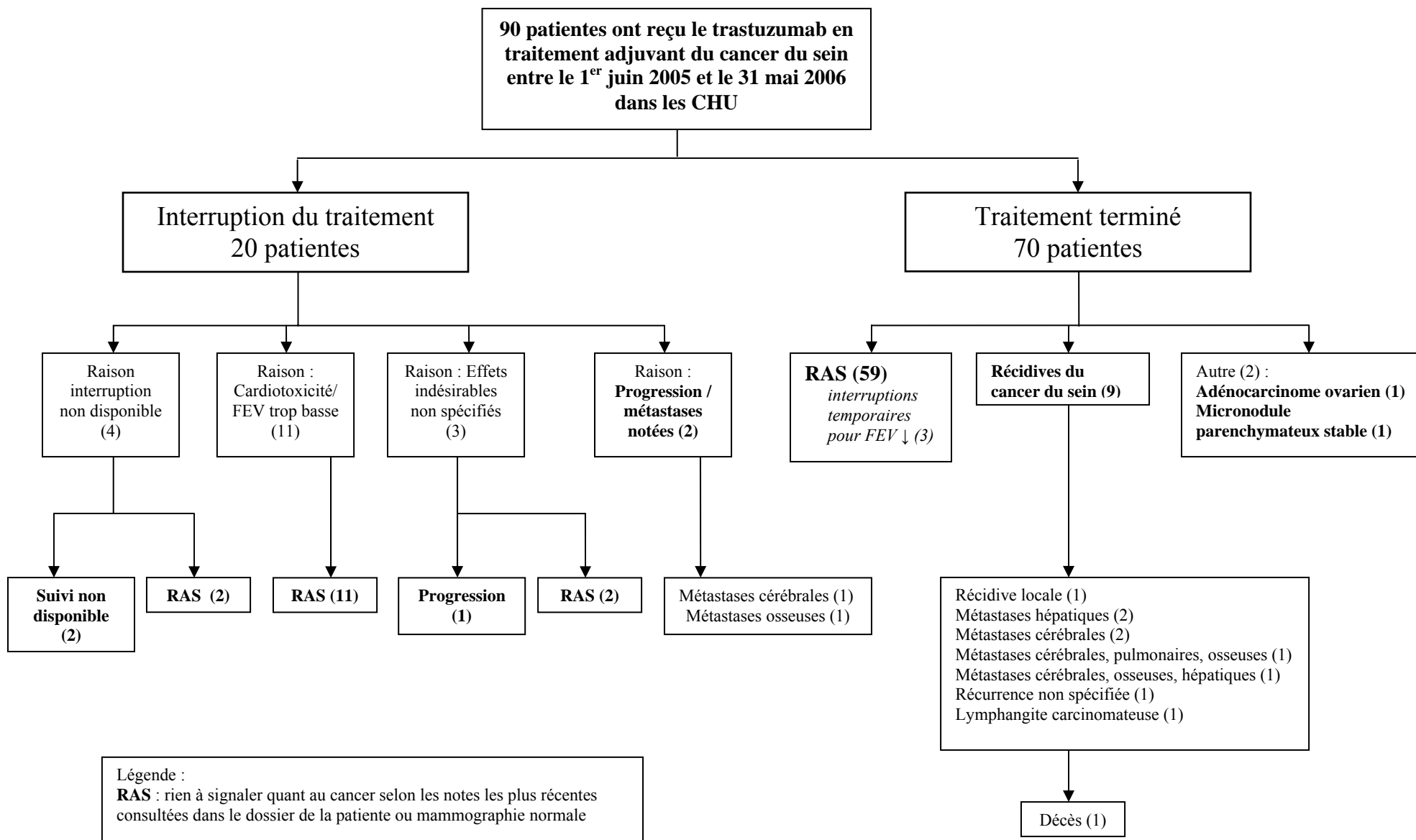
Survie globale de la cohorte traitée avec le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer

Cf. figure 1 p.

En consultant les notes de suivi des cliniciens, on a relevé, en date du 30 juin 2008 dans le dossier de 82 % des patientes incluses dans cette analyse, une mention à l'effet « *qu'il n'y avait rien à signaler* » ; « *qu'il n'y avait pas de signe de récurrence* » ; « *que la mammographie était normale* ». Cependant, pour 13 % des patientes, une récurrence avec ou sans métastases a été notée, et une patiente est décédée. Des métastases cérébrales ont été remarquées chez 6 % de notre population (soit cinq patientes).

Pour la population incluse dans cette analyse, la survie sans maladie après un suivi médian de 751 jours est donc de 82 %.

Figure 1 : Suivi des patientes ayant reçu le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein, cohorte 2005-2006 (30 juin 2008)



4.3 Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire des patientes traitées avec le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein

Les recommandations mentionnées dans le document du CEPO et du PGTM soulignent l'importance du suivi de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV). Ainsi, il est recommandé d'obtenir au moins une mesure de la FEV avant le début du traitement, de réaliser une mesure tous les trois mois pendant le traitement et d'effectuer une mesure à la fin du traitement (REF).

Tableau 5 : Fraction d'éjection ventriculaire

	PGTM (N=90)
FEV moyenne pré trastuzumab (n=66)	61,5 % [45 %-81 %]
Patientes sans mention de la mesure de la FEV initiale	27 % (n=24)
Nombre moyen de mesures de la FEV pendant le traitement avec le trastuzumab (n=90)	3,1 [0-7]
FEV moyenne post-trastuzumab* (n=42)	55,6 % [40-73]
Nombre moyen de mesures de la FEV après le traitement au trastuzumab (n=42)	1,4 [1-4]
Patientes sans mention de la mesure de la FEV post-traitement	53 % (n=48)

* Première mesure de la FEV post-trastuzumab si plus d'une mesure de la FEV disponible post-trastuzumab.

4.4 Effets indésirables liés au trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein

Il faut noter que 16 patientes ont vu leur traitement être interrompu (temporairement ou de façon permanente) en raison d'un effet indésirable :

- ◆ Arrêt complet du traitement pour 11 patientes en raison d'une cardiotoxicité (note au dossier : cardiotoxicité, FEV trop basse) ;
- ◆ Interruption temporaire pour deux patientes en raison d'une cardiotoxicité ;
- ◆ Trois patientes en raison d'effets indésirables autres que cardiaques : épisodes confusionnels (qui se sont répétés lors du traitement au trastuzumab pour un cancer métastatique), « tolérance au traitement difficile » et effets indésirables non précisés.

4.4.1 Diminution de la FEV - Cardiotoxicité

Une diminution de la FEV ou une symptomatologie laissant soupçonner une insuffisance cardiaque ont été notées chez 22 patientes (24 %) qui ont reçu en moyenne 14,4 doses de trastuzumab. (cf. figure 2)

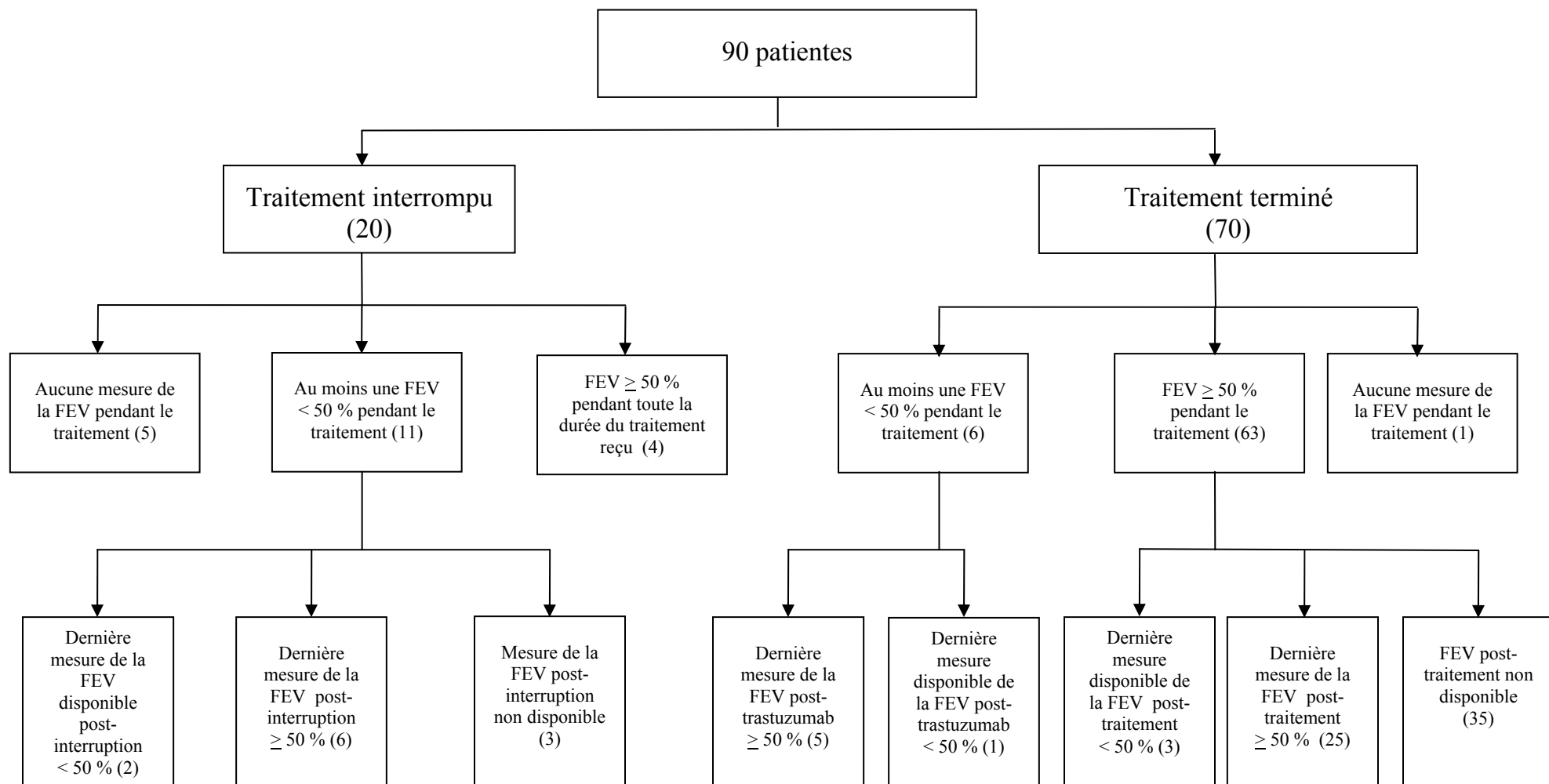
- ◆ Pour 20 patientes, on a noté à 32 reprises une FEV < 50 % :
 - Ces patientes ont reçu en moyenne 14,2 doses [4-20] (médiane : 15,0) de trastuzumab ;
 - La moyenne d'âge de ces patientes est de 53,9 ans [37-70] ;
 - Pour 11 patientes (12 % de la population totale) le traitement au trastuzumab a été interrompu en raison d'une FEV trop basse :
 - ces patientes ont reçu en moyenne 12,3 doses [4-15] de trastuzumab,
 - la FEV de ces patientes a été mesurée en moyenne 1,3 fois après le traitement au trastuzumab.
 - Pour deux patientes, la diminution de la FEV < 50 % a été observée une fois le traitement d'un an terminé, et aucune autre mesure de la FEV n'était disponible ;
 - Pour 12 patientes, le collecteur de données a pu relever une FEV > 50 % post-traitement ;
 - Pour les patientes avec une FEV > 50 % post-traitement, cette mesure a été notée de 1 à 17 mois après la dernière dose de trastuzumab ;
- ◆ Pour deux patientes, malgré des FEV > 50 %, le traitement a été interrompu (note au dossier mentionnant une insuffisance cardiaque ou une symptomatologie s'y reliant).

Tableau 6 : FEV chez les patientes avec diminution de la FEV ou symptomatologie liée à une insuffisance cardiaque

	PGTM (N=22)
FEV initiale moyenne (min., max.) (pré-trastuzumab) (n=17)	61,1% [45-72]
% des patientes sans FEV initiale figurant au dossier	23 % (n=5)
Pendant le traitement avec trastuzumab Nombre de patientes avec au moins une fois	
une $45 \leq \text{FEV} < 50$	11
une $50 \leq \text{FEV} < 55$	15
< 45	4
Diminution moyenne de la FEV entre 2 mesures consécutives	6 %
Plus grand écart entre 2 mesures consécutives	23 %
Plus grand écart entre la mesure initiale et une mesure subséquente	32 %
Nombre moyen de mesures de la FEV après le traitement	1,4 [0-4]
FEV moyenne post-trastuzumab (min., max.) (n=17)*	47,8 % [40-58]
% des patientes sans mesure de la FEV après le traitement	14 % (n=3)

* Première mesure de la FEV post-trastuzumab si plus d'une mesure de la FEV disponible post-trastuzumab

Figure 2 : Suivi des patientes (FEV- toxicité cardiaque) ayant reçu le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein, cohorte 2005-2006 (30 juin 2008)



SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal, qui a pour indication officielle au Canada le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, qui surexprime le HER2 après la chirurgie et la chimiothérapie. Le trastuzumab est également indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique. En 2005, des présentations, qui font état de résultats très intéressants (mais non publiés) au congrès de l'« American Society of Clinical Oncology » (ASCO), ainsi qu'une médiatisation importante ont provoqué un grand intérêt pour l'utilisation du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein en phase précoce. Ces présentations et ce résumé d'étude ont rapidement donné lieu à des publications dans des revues scientifiques, ce qui a permis de valider les résultats annoncés^{1,2}. L'utilisation du trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein a débuté de façon officielle en juin 2005 dans les CHU.

Le PGTM a publié en 2007 une revue de l'utilisation du trastuzumab dans cette nouvelle indication³. Puisque la collecte de données se terminait en juin 2006, un pourcentage important de la cohorte était toujours en cours de traitement lors de l'analyse des données. La présente analyse rapporte les résultats d'un suivi prolongé des patientes de la première étude du PGTM et porte sur la première année complète d'utilisation du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein. En 2008, le PGTM a recueilli les informations quant au traitement complet (un an) et a entrepris un suivi quant aux effets indésirables, à la possible cardiotoxicité du trastuzumab et à l'évolution des patientes (rémission, récurrence, survie) de ce groupe de patientes.

Méthodologie : Tous les dossiers des patientes, ayant reçu le trastuzumab pour un traitement adjuvant du cancer du sein dans les CHU du Québec entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 mai 2006 et incluses dans la première analyse, ont été revus. Puisque les traitements de ces patientes se terminaient au plus tard en mai 2007 (durée prévue d'un an), la collecte de données entreprise à l'été 2008 permettait de faire le suivi. Un formulaire de collecte de données a été conçu afin de réunir les informations pertinentes sur plusieurs aspects du traitement adjuvant du cancer du sein à l'aide du trastuzumab.

Le PGTM a réussi à obtenir des informations sur l'état de santé de 97 % des patientes ayant reçu le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein pendant la période étudiée. Il s'agit cependant pour le moment d'un suivi sur une période relativement courte (suivi médian de 751 jours). Tout en étant conscient que le suivi de ces patientes n'équivaut pas celui des études cliniques publiées, le PGTM fait, dans les résultats qui suivent, quelques comparaisons avec, notamment, l'étude HERA (qui étudiait le schéma « toutes les trois semaines » reçu par la majorité des patientes des CHU).

Résumé des résultats :

Traitement d'un an

Les recommandations du PGTM et du CEPO quant au schéma posologique comprenaient les deux régimes qui avaient été étudiés, soit une dose de départ de 4 mg/kg puis de 2 mg/kg par semaine **ou** de 8 mg/kg comme dose de départ puis de 6 mg/kg une fois toutes les trois semaines pendant un an. Le premier régime impliquait de 52 à 53 doses au total, le second de 17 à 18 doses afin de respecter la durée de traitement préconisée.

Pour la population à l'étude, une moyenne de 17,3 doses ont été administrées sur une période moyenne de 11,5 mois. Les cliniciens des CHU ont privilégié l'administration du trastuzumab toutes les trois semaines pour la majorité des patientes (93 %) participant à cette étude. Les patientes soumises au régime « toutes les trois semaines » ont reçu en moyenne 16 doses pour une durée moyenne de 10,9 mois.

Pour 17 % des doses des patientes suivant un schéma posologique « q 3 semaines », un écart de plus de trois semaines entre deux doses consécutives a été noté. Les raisons de ces retards n'ont pas été systématiquement répertoriées.

Interruption de traitement

La majorité de nos patientes ont reçu le traitement tel que prévu à une fréquence « q 3 semaines » (sans interruption). Le schéma posologique prévu a été respecté pour 70 de nos patientes (78 %). Dans la population à l'étude, 22 % des patientes ont dû interrompre de façon permanente leur traitement au trastuzumab pour divers motifs. Dans l'étude HERA, seulement 8,5 % des patientes ont vu leur traitement interrompu pour des raisons autres qu'une progression de la maladie (20 % au PGTM)². Les patientes dont le traitement a été interrompu ont reçu en moyenne 9,7 doses de trastuzumab sur une durée moyenne de 6,6 mois. Les raisons mentionnées qui ont mené à l'interruption du traitement sont une progression de la maladie ou la survenue d'effets indésirables (dont une diminution de la FEV ou une cardiotoxicité). L'interruption du traitement pour raison d'effet indésirable s'est présentée chez 16 % de nos patientes, dont 12 % pour cardiotoxicité/FEV trop basse. Il faut noter l'interruption temporaire du traitement de trois patientes en raison d'une diminution de la FEV. Ces patientes ont cependant été en mesure de recevoir la totalité des doses prévues.

Suivi - efficacité

En consultant les notes de suivi des cliniciens, on a relevé, en date du 30 juin 2008, dans le dossier de 74 patientes (82 %) incluses dans cette analyse une mention à l'effet « *qu'il n'y avait rien à signaler* » ; « *qu'il n'y avait pas de signe de récurrence* » ; « *que la mammographie était normale* ». La note de suivi la plus récente au dossier de la patiente indiquait que le clinicien ne soupçonnait pas de récurrence du cancer du sein. Cependant, pour 12 patientes (13 % de la population totale), une progression, une récurrence avec ou sans métastases a été notée, huit de ces patientes avaient suivi le traitement complet au trastuzumab. On a noté un décès (d'une autre cause) dans notre population à l'étude. L'information du suivi de deux patientes était manquante. Dans l'étude HERA, les auteurs rapportent une récurrence (locale ou distale) ou un décès sans récurrence dans 7,5 % de leur population².

Pour la population incluse dans cette analyse, la survie sans maladie après un suivi médian de 751 jours est donc de 82%.

Des métastases cérébrales ont été remarquées chez 6 % de notre population (soit cinq patientes). Pour quatre de ces patientes, le traitement d'un an était terminé, pour une patiente, les métastases cérébrales ont été détectées en cours de traitement et ont mené à son interruption. Plusieurs publications mentionnent le fait que le trastuzumab ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et que la possibilité d'observer des métastases cérébrales après un traitement au trastuzumab est présente⁴.

Suivi de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV)

Une diminution de la FEV ou une symptomatologie laissant soupçonner une insuffisance cardiaque ont été notées chez 22 patientes (24 %).

Mesure de la FEV

Les recommandations contenues dans le document du CEPO et du PGTM soulignent l'importance de faire un suivi de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV)^{3,5}. Ainsi, il est recommandé que les patientes recevant le trastuzumab bénéficient d'un suivi rigoureux de la fonction cardiaque par la mesure de la FEVG par échocardiographie ou *scan MUGA* avant d'entreprendre le traitement (temps 0) et tous les trois mois (3, 6 et 9 mois) par la suite ainsi qu'à la fin de l'administration du trastuzumab.

Fait à remarquer dans la première étude du PGTM sur l'utilisation du trastuzumab : 27 % des patients n'avaient pas de FEV initiale (pré-trastuzumab) inscrite à leur dossier. Le nombre moyen de mesures de la FEV répertorié pendant le traitement est de trois mesures par patiente. Pour six patientes, aucune mesure de la FEV n'a été inscrite dans le dossier pendant le traitement au trastuzumab. Plus de la moitié des patientes n'ont pas vu leur FEV mesurée (ou répertoriée) après la fin de leur traitement au trastuzumab. La dernière mesure de la FEV post-trastuzumab de six patientes était toujours inférieure à 50 % lors de la collecte des données. Il faut noter que les cliniciens disposent d'un algorithme leur permettant d'ajuster le traitement au trastuzumab lorsque la FEV diminue et qu'un résultat inférieur à 50 % implique un suivi mais pas nécessairement l'interruption du traitement^{6,7}.

Soixante-quatre (64) patientes (71 %), n'ont jamais eu de FEV inférieure à 50 %. Une FEV inférieure à 50 % a été observée au moins une fois (pendant ou après le traitement) chez 20 patientes (22 %), ce qui a entraîné l'interruption temporaire du traitement pour trois d'entre elles et la cessation de celui-ci pour 11 patientes. Quatre patientes ont vu une mesure de la FEV < 45 % notée au moins une fois.

Selon la définition que donne l'étude HERA de la diminution de la FEV (diminution de ≥ 10 % de la FEV par rapport à la valeur pré-trastuzumab à une valeur inférieure à 50 %, en tout temps), 12 % de nos patientes seraient considérées comme ayant subi une diminution de la FEV significative. Les auteurs de l'étude HERA ont rapporté une fréquence de diminution de la FEV de 7,08 %.

Limite

La qualité et la fréquence du suivi des patientes n'ont pas été analysées dans cette étude. Le PGTM n'est donc pas en mesure de quantifier si l'intervalle entre les visites de suivi est comparable entre les patientes et entre les CHU. De même, les consultations pour un problème lié à la thérapie au trastuzumab ou au cancer du sein effectuées à l'extérieur d'un CHU n'ont pu être prises en considération.

Les résultats des mesures de la FEV réalisées à l'extérieur des CHU peuvent ne pas avoir été disponibles au dossier de la patiente lorsque celui-ci a été consulté pendant la collecte des données. Par ailleurs, des examens effectués à l'hôpital auraient pu ne pas être consignés aux dossiers, donc être inaccessibles aux collecteurs de données. De plus, il faut noter que la mesure de la FEV peut, selon le CHU, avoir été faite à l'aide d'un *scan MUGA* ou par échographie.

Recommandations :

- ◆ Le PGTM encourage la diffusion des données de cette analyse aux cliniciens concernés dans les CHU.
- ◆ Un suivi rigoureux et une inscription plus détaillées des mesures de la fraction d'éjection ventriculaire sont recommandés, car la diminution de la FEV semble être plus fréquente dans notre analyse que dans les études cliniques.
- ◆ Poursuivre le suivi de cette cohorte : Un suivi à plus long terme de ces patientes pourrait notamment donner de l'information aux cliniciens sur l'efficacité globale du trastuzumab, puisqu'on remarque des interruptions plus fréquentes du traitement par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature scientifique.

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Réviseurs :

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

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

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

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

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

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

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Trastuzumab (Herceptin^{MD}), Revue d'utilisation et Analyse descriptive II dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Version du : 22 juin 2009.

Approbation par le comité scientifique du rapport public : 4 juin 2009.

Le rapport avec les données agglomérées est disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer. *NEJM* 2005; 353:1659-72.
2. Romond EH, Perez ED, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her2-positive breast cancer. *NEJM* 2005; 353:1673-84.
3. Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments. Trastuzumab (Herceptin^{MD}) dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Revue d'utilisation, Analyse descriptive. Février 2007.
4. Montagna E. Canello G. D'Agostino D. Lauria R. Forestieri V. Esposito A. Silvestro L. Accurso A. De Placido S. De Laurentiis M. Central nervous system metastases in a cohort of metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2009. 63(2):275-80.
5. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation du trastuzumab (Herceptin^{MC}) dans le traitement adjuvant du cancer du sein – Mise à jour – Février 2008. 30 p.
6. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity Profile of Trastuzumab. *Drug Safety* 2008; 31 (6): 459-467.
7. Monographie officielle du trastuzumab (HerceptinR). Hoffmann-La Roche Ltée (Canada). Date de révision: 18 octobre 2006.

1. But et objectifs

Les CHU ont réalisé en 2006 une revue d'utilisation / analyse descriptive de leur première cohorte de patientes ayant reçu le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein. Lors de l'analyse, la conformité aux critères d'utilisation a été évaluée, mais plusieurs traitements étaient en cours, ce qui ne permettait pas un suivi complet des patientes. En 2008, les traitements sont théoriquement terminés, et le PGTM se propose de compléter le suivi de ces patientes, de comparer certaines données aux critères d'utilisation adoptés et de fournir de l'information aux cliniciens sur certains résultats des traitements.

- ◆ Compléter le suivi des patientes ayant fait l'objet de l'analyse descriptive RUM réalisée en 2006 ;
- ◆ Décrire l'utilisation du trastuzumab de la première cohorte de patientes dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec ;
- ◆ Fournir de l'information aux CHU et aux cliniciens quant au suivi des patientes post-administration du trastuzumab (en traitement adjuvant) (*outcome*).

2. Population

Les patientes ayant reçu le trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein entre le 1^{er} juin 2005 et le 31 mai 2006 (inclusivement) étudiées lors de la première analyse du PGTM.

- ◆ Toutes les patientes sont étudiées (pas d'échantillonnage)

3. Collecte de données

3.1 *Collecte de données*

Les données seront recueillies sur la feuille de collecte fournie à l'annexe 1.

N.B. Photocopier le formulaire en annexe pour réaliser la collecte de données.

Vous devez conserver une copie des formulaires jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport).

INFORMATIONS GÉNÉRALES

- ◆ Numéro d'étude : S.V.P. conserver le **même numéro attribué lors de la première étude** et conserver la correspondance avec le numéro de dossier hospitalier pour consultation ultérieure. Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.

3.3 *Précisions*

- ◆ « **No d'étude** » : numéro attribué à la patiente lors de la première étude
- ◆ Toutes les dates doivent être inscrites selon le format : AAAA/MM/JJ
- ◆ **Nombre de doses de trastuzumab** : dans le cadre du traitement adjuvant (ne pas inclure les doses administrées si la patiente a été traitée par la suite dans le cadre d'une maladie métastatique).
- ◆ **Chimiothérapie** : mentionner les chimiothérapies utilisées après la dernière dose de trastuzumab s'il y a lieu.
Mentionner les traitements avec trastuzumab pour maladie métastatique
- ◆ **Statut** : S.V.P. décrire en détail les traitements ayant excédé un an (> 17-18 doses de trastuzumab) sur la feuille supplémentaire si possible.

3.4 *Suivi*

- ◆ **Hospitalisations et tests au CHU pendant et post-traitement**: S.V.P. consulter les résultats d'examen (scan et autres) : pour détecter les possibilités de récurrences, c.-à-d. métastases hépatiques, cérébrales, osseuses par exemple..
 - **INDIQUER CLAIREMENT les mentions de récurrences et localisations** (ainsi que la date de la note du médecin ou du test).
 - Noter les hospitalisations et suivis en cardiologie, qui seraient liés à une FEV ↓.
 - **INDIQUER CLAIREMENT les mentions de cardiotoxicité qui ont été liées au trastuzumab.**
 - S.V.P. ne pas inclure les hospitalisations non pertinentes pour cette étude.
 - Noter aussi dates et examens négatifs c.-à-d. en date du AAAA/MM/JJ, examen normal / sans résultat suspect)

Partie descriptive : S.V.P. utiliser une feuille supplémentaire pour fournir les informations pertinentes au besoin, en inscrivant le numéro d'étude.

Réf. : Prise de position préliminaire, trastuzumab (HerceptinR) dans le traitement adjuvant du cancer du sein. PGTM, septembre 2005.

ANNEXE 2

FEUILLE DE COLLECTE

No D'étude [_____] Décès [_ _ _ _ / _ _ / _ _] AAAA/MM/JJ

Stade (TNM) : T _____ N _____ M _____ NSP [___]

Stade (0,I,IIA, IIB,IIIA, IIIB, IIIC, ou IV) : [_____] NSP [___]

Dose initiale de trastuzumab [_____] mg Date début [_ _ _ _ / _ _ / _ _] (AAAA/MM/JJ)

① Dose d'entretien [_____] mg Fréquence prévue [___] q 1 semaine [___] q 3 semaines [___] autre

Nombre de doses administrées : [___]

② Modifications de la dose : [_____] mg Nombre de doses administrées : [___]

③ Modifications de la dose : [_____] mg Nombre de doses administrées : [___]

④ Modifications de la dose : [_____] mg Nombre de doses administrées : [___]

Écart de + de 4 semaines (pour les traitements q3 semaines) notés nombre : [___]

Nombre total de doses de trastuzumab [_____]

Dernière dose administrée Date [_ _ _ _ / _ _ / _ _]

Statut au 2008/06/30

[___] Traitement adjuvant terminé (1 an) [___] Traitement en cours [___] Non disponible [___] Traitement interrompu

Traitement interrompu :

[___] Progression de la maladie [___] Retrait de la patiente [___] décès

[___] Effets indésirables qui ont causé l'interruption (autre que cardiotoxicité) [___] cardiotoxicité ayant causé l'interruption

[___] Autres :

Autre chimiothérapie introduite depuis la fin du traitement au trastuzumab (date) (S.V.P. noter le nombre de doses de trastuzumab supplémentaires en traitement de maladie métastatique)

7. Fraction d'éjection ventriculaire pré-trastuzumab

FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

Pendant le traitement

- ① FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] ⑤ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]
② FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] ⑥ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]
③ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] ⑦ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]
④ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] ⑧ FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

Nombre de mesures FEV ≥ 45 % et < 50 % à la dernière dose de trastuzumab [__]Nombre de mesures FEV < 45 % à la dernière dose de trastuzumab [__]

Nombre total de mesures de FEV à la dernière dose de trastuzumab [__]

Mesures FEV post-trastuzumab (s'il y a lieu)

FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __] FEV [_____] % date [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

SUIVI**Pas de consultation / d'hospitalisation au CHU depuis la dernière dose de trastuzumab** **Hospitalisation(s) / tests au CHU** En cours de traitement avec trastuzumab

Diagnostic (si disponible), commentaires

 Après la fin du traitement avec trastuzumab

Diagnostic (si disponible), commentaires