

# PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE

## TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®) DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU SEIN

Dans un esprit de collaboration, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) et le Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM) ont convenu de partager travaux et méthodologie.

### SECTION 1. CONTEXTE

Des présentations rapportant des résultats très intéressants au congrès de l'Association américaine d'oncologie clinique (ASCO)<sup>1-3</sup> de même qu'une certaine médiatisation ont provoqué un grand intérêt pour le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein en phase précoce.

Dans un contexte où l'évaluation du trastuzumab devait se faire de façon rapide, que des discussions étaient déjà en cours entre le CÉPO et le PGTM quant à la mise en commun d'évaluations, il a été convenu que le PGTM utiliserait le guide réalisé par le CÉPO pour cette prise de position préliminaire. Le but de ce document est d'émettre une recommandation dans cette indication pour les CHUs, en s'appuyant sur l'avis du CÉPO, tout en y incluant les informations prévues par le PGTM dans une évaluation préliminaire.

### SECTION 2. MÉDICAMENT, STATUT

Le trastuzumab a reçu l'approbation au Canada en 1999 pour le traitement du cancer du sein métastatique chez les patientes avec sur-expression importante de la protéine HER2 (seule indication officielle de l'Herceptin®)<sup>4</sup>.

### SECTION 3. DESCRIPTION DE LA MALADIE

La thérapie adjuvante systémique a permis de diminuer le risque de récurrence du cancer du sein et a amélioré la survie de ces patientes. La thérapie, constituée de chimiothérapie et/ou d'hormonothérapie, est offerte aux femmes et des protocoles de traitement ont été adoptés dans les cliniques d'oncologie<sup>5</sup>. Des études sont maintenant à évaluer les bénéfices potentiels (récidives, survie) de l'ajout du trastuzumab à la thérapie adjuvante dans le cancer du sein en phase précoce.

### SECTION 4. PHARMACOLOGIE

#### Résumé<sup>6</sup>

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui vise de façon sélective le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). L'immunoglobuline inhibe la prolifération (in vitro et chez les animaux) des cellules tumorales qui surexpriment le HER2<sup>7</sup>. Les évidences suggèrent que seules les tumeurs qui amplifient le gène répondent au trastuzumab<sup>8</sup>. Le statut « HER2 » d'une patiente doit donc être vérifié avant l'administration du médicament.

**Grossesse:** Bien que les données animales semblent rassurantes et que le trastuzumab soit classé dans la catégorie B de la FDA, peu d'expositions chez l'humain ont été rapportées. Par ailleurs, l'expression de la protéine HER2 semble critique au développement fœtal, et un rapport de cas d'anhydramnios chez l'humain indique que le trastuzumab pourrait avoir des effets négatifs inattendus dans la

grossesse<sup>9</sup> (possiblement médiés par son activité sur la protéine HER2 mais qui restent à déterminer).

**Allaitement:** On ne sait pas si le trastuzumab passe dans le lait maternel chez l'humain, comme le sont certaines immunoglobulines, et on ignore si l'absorption gastro-intestinale du trastuzumab aurait lieu chez l'enfant allaité et si des risques y seraient associés. La demi-vie d'élimination chez l'humain étant relativement longue (jusqu'à 32 jours), le trastuzumab peut demeurer présent dans le système maternel jusqu'à 5-6 mois après l'administration de la dernière dose<sup>10</sup>. Il est donc préférable d'éviter l'allaitement lors du traitement avec le trastuzumab.

**Pédiatrie:** Donnée non disponible

**Insuffisance hépatique:** pas d'ajustement requis.

**Insuffisance rénale:** pas d'ajustement requis.

**Posologie:** cf études

**Interactions médicamenteuses:**<sup>7</sup>

**Anthracyclines:** augmentation de la toxicité cardiaque, utilisation concomitante non recommandée.

**Paclitaxel:** augmentation des niveaux de trastuzumab de 1,5X (par diminution de sa clairance), les protocoles en cours tiennent compte de cette interaction.

**Warfarin:** augmentation potentielle des saignements, monitoring du RNI, en début de thérapie puis aux 2 semaines pour 3 mois, puis au mois si la patiente est stable. La patiente doit être informée de surveiller les signes de saignement.

### SECTION 5. EFFETS INDÉSIRABLES<sup>7</sup>

Les effets indésirables (EI) ont été repris de la monographie disponible et représente la fréquence pour le trastuzumab seul dans le traitement du cancer du sein métastatique. L'incidence augmentée de certains de ces EI et la survenue de nouveau EI lorsque combiné à d'autres agents ont été notés.

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Douleur            | 49% |
| Toux               | 28% |
| Diarrhée           | 27% |
| Céphalées          | 26% |
| Dyspnée            | 23% |
| Douleur abdominale | 22% |
| Douleur au dos     | 21% |
| Infection          | 20% |
| Rhinite            | 16% |
| Insomnie           | 16% |

**Cardiotoxicité:** le trastuzumab peut causer une dysfonction cardiaque incluant une insuffisance cardiaque sévère (chez 27% et 16% respectivement des sujets lorsque utilisé en concomitance avec une anthracycline et le cyclophosphamide). La combinaison paclitaxel-trastuzumab a été associée à un risque plus faible de cardiotoxicité (12% et 2%). Il est recommandé d'évaluer la fonction ventriculaire

gauche avant d'initier le traitement avec le trastuzumab et pendant celui-ci.

**Syndrome relié à la perfusion :** La fièvre et les frissons peuvent apparaître chez environ 40% des patientes lors de la première perfusion et semblent plus rares lors des administrations subséquentes.

**Émétogénicité** Le trastuzumab a causé des nausées chez 37% des patientes et des vomissements chez 28 % dans les études.

## SECTION 5. AGENCES

**British Columbia Cancer Agency (BCCA):** option de traitement dans le cancer métastatique. En juillet 2005, l'agence a annoncé que le trastuzumab serait offert aux patientes sur la base des présentations de l'ASCO pour le traitement adjuvant du cancer du sein en phase précoce<sup>11</sup>.

**Cancer Care Ontario (CCO):** cancer du sein métastatique et en adjuvant (restreint, avec critères pour remboursement)

**Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)** (liste établissement- médicament d'exception) : Pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2, en association à la chimiothérapie.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN):** ce réseau, sur la base des présentations de l'ASCO, a émis des recommandations sur l'utilisation du trastuzumab dans la thérapie adjuvante du cancer du sein.

## SECTION 6. ÉTUDES CLINIQUES

Le CÉPO a effectué une revue des évidences disponibles (présentation de trois études cliniques à l'ASCO, non publiées). Le PGTM adhère à ces recommandations cliniques.

### Recommandations CÉPO<sup>(12)</sup>

Sur la base des données probantes concordantes disponibles à ce jour, issues de trois études de phase III, considérant les recommandations pour la pratique clinique émises par le NCCN et le BCCA malgré le fait que les résultats sur lesquels s'appuient les recommandations n'aient pas été publiés dans une revue médicale avec révision par les pairs, le CÉPO **recommande provisoirement :**

- ◆ que le trastuzumab soit incorporé à la thérapie adjuvante chez les femmes ayant un cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2-positif (IHC 3+ ou FISH +) et ayant une atteinte ganglionnaire;
- ◆ que l'incorporation du trastuzumab à la thérapie adjuvante chez les femmes ayant un cancer du sein invasif complètement réséqué HER-2-positif (IHC 3+ ou FISH +) , n'ayant pas d'atteinte ganglionnaire mais dont la tumeur est d'au moins 1,0cm (≥T 1c) soit envisagée
- ◆ que les patientes recevant le trastuzumab aient un suivi rigoureux de la fonction cardiaque par mesure de la FEVG par échocardiographie ou scan MUGA avant d'entreprendre le traitement (temps 0) et aux trois mois (3, 6 et 9 mois) par la suite et à la fin de l'administration du trastuzumab;
- ◆ que le trastuzumab ne soit pas administré à des patientes ayant une FEVG inférieure à 55% mesurée par échocardiographie ou scan MUGA;

- ◆ que le trastuzumab soit administré une fois par semaine (4 mg/kg comme dose de départ puis 2 mg/kg par semaine) **ou** au trois semaines (8 mg/kg comme dose de départ puis 6 mg/kg une fois par trois semaines) pendant un an ;
- ◆ que, dans les cas où le protocole de chimiothérapie adjuvante choisi est une combinaison de doxorubicine et de cyclophosphamide suivie de paclitaxel (AC → T), le trastuzumab soit administré de façon concomitante ou séquentielle au paclitaxel ;
- ◆ que, lorsque la chimiothérapie adjuvante n'est pas AC → T, le trastuzumab ne soit pas utilisé de façon concomitante aux anthracyclines en raison des risques augmentés de toxicité cardiaque ;
- ◆ que, lorsque les protocoles de chimiothérapie contenant de hautes doses cumulatives d'anthracyclines sont utilisées (ex. FEC 100, TAC), une attention particulière soit accordée à l'incidence de toxicité cardiaque;
- ◆ que soit élaboré à l'échelle provinciale un programme agréé de contrôle de la qualité visant les laboratoires effectuant la détermination du statut HER-2 et qu'un groupe d'experts soit constitué pour statuer sur la méthode et les critères optimaux à utiliser;
- ◆ que la place du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce soit réévaluée lorsque les résultats de l'analyse intérimaire et de l'analyse finale des études NCCTG-N9831, NSABP B-31 et HERA seront publiés.

## SECTION 7. DONNÉES ÉCONOMIQUES

### Coûts d'acquisition

| Médicaments                           | Coût (\$)/fiolle de 440 mg |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Trastuzumab (Herceptin <sup>R</sup> ) | 2 730 \$                   |

### Coût d'un traitement\*

|  |              |
|--|--------------|
| 4 mg/kg (dose de charge) + 2 mg/kg/sem<br>X 51 sem (Coût /patiente pour 1 an)  | 46 037.73 \$ |
| 8 mg/kg (dose charge) + 6 mg/kg q3 sem<br>X 1 an (1 Dose de charge, + 17 traitements<br>q3 sem) (Coût /patiente pour 1 an) | 47 775.00 \$ |

\*Patiente de 70kg

### Coûts estimés dans chaque CHU selon le nombre de patientes à traiter par année (en choisissant le régime aux 3 semaines)

|                         | Nombre patientes par année | Coûts/an Traitement aux 3 semaines |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| CHUM                    | 80                         | 3 822 000\$                        |
| CHUQ                    | 12*                        | 573 300\$                          |
| CHUS                    | 40                         | 1 911 000\$                        |
| CUSM                    | 100                        | 4 777 500\$                        |
| CHUSJ                   | NA**                       | NA**                               |
| <b>Total des 5 CHUs</b> | 232                        | 11 083 800\$                       |

\* pour la région de Québec, la clinique de traitement du cancer du sein se situe principalement dans un CHA

\*\* le CHUSJ ne compte pas de patientes pour cette indication

En l'absence de données administratives sur le nombre de patientes, l'évaluation a été réalisée avec les cliniciens qui traitent ces patientes. Cette méthode d'évaluation comporte une part d'incertitude. En se basant sur les présentations des trois études à l'ASCO, le PGTM a déterminé les risques relatifs selon certaines issues et a calculé le nombre de

patientes à traiter (NNT) pour une survie sans maladie, une survie sans maladie distale et une survie globale (à 4 ans). Les résultats obtenus laissent présager, si la publication officielle des études les confirme, des bénéfices importants pour les patientes.

## SECTION 8. ÉTUDES

### Études NSABP B-31 et NCCTG N9831

(Présentations Dr Romond & Dre Perez, ASCO 2005)

|   | Traitement standard<br>AC → T<br>n=1679  |   | Nouvelle alternative<br>AC → TH<br>n=1672   |
|---|--|---|---|
| <b>Posologie</b>  | Doxorubicin/<br>cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m <sup>2</sup><br>q3 sem X 4 suivi de<br>Paclitaxel (T) 175 mg/m <sup>2</sup> q3 sem X 4 |   | AC X 4 suivi de :<br>T X 4 + trastuzumab (H) 4 mg/kg (dose de charge) puis 2 mg/kg/sem X 51 sem |
| <b>Évidences cliniques</b>  |  |   | <b>Statistique<br/>(IC 95%)</b>   |
| <b>Survie sans maladie</b><br>(Disease free survival)<br>3 ans post randomisation<br>4 ans post randomisation                                     | 75%<br>67%   | 87%<br>85%  | HR= 0,48 (0,39-0,60)<br>p=3X10 <sup>-12</sup>   |
| <b>Temps jusqu'à la première récurrence distale</b><br>(Time to first distant recurrence)<br>3 ans post randomisation<br>4 ans post randomisation | 81%<br>74%   | 90%<br>90%  | HR=0,47<br>(IC non donné)<br>p=8X10 <sup>-10</sup>  |
| <b>Survie globale</b><br>(Overall survival)<br>3 ans post randomisation<br>4 ans post randomisation   | 92%<br>87%   | 94%<br>91%  | HR=0,67 (0,48-0,93)<br>p=0,015  |
| <b>Incidence cumulative d'événements cardiaques (suivi de 3 ans)</b>  | 0,6%   | 4,0%  |   |
| <b>Coût par cycle / coût total</b>  | AC : 75\$ / 300\$<br>T : 1288\$ / 5153\$<br>AC → T : 5453\$  | H : 4 mg/kg : 1 737\$<br>H : 2mg/kg : 869\$<br>AC→TH : 51 509\$ |   |

HR=hazard ratio

L'étude NCCTG comportait également un troisième bras :

- AC X 4 suivi de T X 4 suivi de H X 52 sem

**Innocuité** (NSABP B-31 uniquement):

Arrêt de trastuzumab en raison de dysfonction cardiaque (symptomatique ou asymptomatique) par quart : Q1 : 2,1%; Q2 : 7,7%; Q3 : 7,2%; Q4 : 2,9%; Total Q1-Q4 : 19,9%

**Nombre de patientes à traiter (NNT)**

|  | AC → T | AC → TH | NNT  |
|--|--------|---------|------|
| <b>Survie sans maladie (4 ans)</b>           | 67%    | 85%     | 5,5  |
| <b>Survie sans métastase distale (4 ans)</b> | 74%    | 90%     | 6,25 |
| <b>Survie globale (4 ans)</b>                | 87%    | 91%     | 25   |

**Étude HERA**

(Présentation Dre Piccart, ASCO 2005)

Randomisation en 3 groupes : observation, trastuzumab 1 an, trastuzumab 2 ans. Les résultats du bras trastuzumab 2 ans ne seront disponibles qu'en 2008.

|  | Traitement standard<br><b>Observation</b><br>n=1693 | Nouvelle alternative<br><b>Trastuzumab</b><br>n=1694               |                                |
|--|---|--|--------------------------------|
| <b>Posologie</b>   |   | Trastuzumab : 8 mg/kg (dose charge) puis 6 mg/kg q3 semaine X 1 an |                                |
| <b>Évidences cliniques</b>   |   |  | <b>Statistique</b><br>(IC 95%) |
| <b>Survie sans maladie (2 ans)</b><br><i>(Disease free survival)</i>                   | 77,4%   | 85,8%  | HR=0,54 (0,43-0,67)            |
| <b>Survie sans récurrence (2 ans)</b><br><i>(Relapse free survival)</i>                | 78,6%   | 87,2%  | HR=0,50 (0,40-0,63)            |
| <b>Survie sans métastase distale (2 ans)</b><br><i>(Distant disease free survival)</i> | 81,8%   | 89,7%  | HR=0,51 (0,40-0,66)            |
| <b>Survie globale (2 ans)</b><br><i>(Overall survival)</i>                             | 95,0%   | 96,0%  | HR=0,76 (0,47-1,23)            |
| <b>Patientes avec au moins un EI de grade 3 ou 4</b>                                   | 4,3%  | 7,9%   |                                |
| <b>Patientes avec au moins un EI sévère</b>  | 4,7%  | 7,0%   |                                |
| <b>Patientes avec arrêt de traitement</b>  | Non applicable                                      | 8,5%   |                                |
| <b>Diminution &gt; 10 points de la fraction d'éjection et LVEF &lt; 50%</b>            | 2,2%  | 7,1%   |                                |
| <b>Idem ci-dessus avec insuff cardiaque sympt. classe III/IV</b>                       | 0%  | 0,5%   |                                |
| <b>Coût par cycle et coût total</b>  | 0\$   | H : 8 mg/kg : 3 475\$<br>H : 6 mg/kg : 2 606\$<br>Total : 47 775\$ |                                |

70% et 67% des récurrences dans le groupe observation et trastuzumab respectivement sont des récurrences distales.

**Nombre de patientes à traiter (NNT)**

|  | Observation | Trastuzumab | NNT  |
|--|-------------|-------------|------|
| <b>Survie sans maladie (2 ans)</b>           | 77,4%       | 85,8%       | 11,9 |
| <b>Survie sans métastase distale (2 ans)</b> | 81,8%       | 89,7%       | 12,7 |
| <b>Survie globale (2 ans)</b>                | 95%         | 96%         | 100  |

## SECTION 9. ANALYSE/RECOMMANDATIONS

### Faits à considérer

- ◆ Ce document est basé sur des présentations lors d'un congrès et les résultats des seules études disponibles dans les indications évaluées ne sont pas publiés. Devant le manque d'évidence de qualité habituellement exigé par le PGTM mais en raison des résultats préliminaires positifs, les recommandations qui suivent ont été élaborées
- ◆ Il faut noter qu'il est trop tôt, avec les informations préliminaires de suivi des deux études (4 ans études NSABP B-31, NCCTG N9831 et 2 ans pour HERA) pour évaluer adéquatement la survie globale et que le nombre de patient à traiter (NNT) calculé dans ce cas devra être revu avec les données de suivi à plus long terme.
- ◆ Le PGTM surveillera attentivement la publication des études et les analysera afin de publier une recommandation formelle.
- ◆ Pour plusieurs centres, l'utilisation du trastuzumab se traduira par une importante augmentation de l'affluence dans les cliniques d'oncologie des CHUs par le traitement aux trois semaines pour 1 an. En plus des coûts d'acquisition du médicament, les centres hospitaliers devront prévoir les ressources humaines et physiques pour ce nouvel achalandage.
- ◆ Fin juillet 2005 : Trois provinces (Ontario, Saskatchewan et le Québec) annoncent que le médicament sera couvert par le régime provincial pour le traitement adjuvant du cancer du sein.

### Recommandation

Que le trastuzumab soit offert aux patientes des cliniques d'oncologie des CHUs selon les critères préconisés par le CÉPO.

Le PGTM recommande cependant (pour des raisons purement pratiques), que puisque les données disponibles jusqu'à maintenant ne montrent pas d'avantages entre les deux régimes thérapeutiques étudiés,

- ◆ Que le trastuzumab soit administré selon le régime suivant :  
8 mg/kg (dose charge) puis 6 mg/kg aux 3 semaines X 1 an
- ◆ Que l'utilisation du trastuzumab dans les CHUs soit révisée lorsque les études seront publiées ou que d'autres données seront disponibles

**Les recommandations du PGTM sont d'ordre général et peuvent ne pas s'appliquer à un individu qui présente des caractéristiques spécifiques. Le médecin traitant doit alors utiliser son jugement clinique pour adapter en tout ou en partie ces recommandations.**

**Les recommandations du PGTM n'engagent aucune responsabilité légale ou autre pour le soin ou le diagnostique des individus.**

## SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS

### Évaluation des études cliniques

CÉPO

### Rédaction du document PGTM

Céline Dupont, Département de pharmacie CUSM

### Rédaction de la section économique

Benoît Cossette, Département de pharmacie CHUS

### Rédaction de la section grossesse/allaitement

Catherine Dehaut, Département de pharmacie CHU-SJ

### Révision

Nathalie Letarte, Département de pharmacie CHUM

Benoît Cossette, Département de pharmacie CHUS

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

### Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-SJ)

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

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

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

Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

## SECTION 11. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante:

- ◆ Articles résumés, monographie pour la pharmacologie
- ◆ Consensus d'experts sur le traitement du cancer du sein adjuvant (Canadien, Américain et Européen)
- ◆ Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé, et agence provinciale spécialisée en oncologie
- ◆ Recherche de données économiques.

**Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 4 octobre 2005.**

## RÉFÉRENCES

---

### Références

1. Tuma R. Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(12):870-71.
2. Dre Piccart. Étude HERA; ASCO 2005.
3. Dr Romond & Dre Perez. Études NSABP B-31 et NCCTG N9831; ASCO, 2005.
4. Santé Canada. Herceptin. 2005.
5. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9472):1727-41.
6. Association Pharmaceutique Canadienne. Compendium des produits et spécialités pharmaceutique (CPS). 2005.
7. Hoffman-La Roche Ltée. Monographie de Herceptin. In; 2004.
8. Lewis F JP, Lane S, Cost G, Hanby AM. Testing for HER2 in breast cancer. *Histopathology* 2004;45:207-17.
9. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):642-3.
10. Briggs GG FR, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia, PA; 2005.
11. 2005 News - 2005/07/09: Breast cancer patients to benefit from breakthrough therapy. 2005. (Accessed 18 juillet 2005, at [www.bccancer.bc.ca/abcca/newscentre/](http://www.bccancer.bc.ca/abcca/newscentre/).)
12. CEPO. Guide d'utilisation du Trastuzumab (Herceptin) dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce; 2005.