



# ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *Les effets sur la santé de l'emploi au long cours d'Herceptin<sup>®</sup>*

n° 26  
nov. 2003

*Avant que l'OCCETS ne décide d'évaluer une technologie de la santé, une évaluation préliminaire des écrits est effectuée. Les évaluations préliminaires reposent sur une recherche documentaire d'envergure limitée. Il ne s'agit pas d'examens systématiques poussés de la documentation. Elles sont présentées comme guide éclair d'information actuelle et importante sur les évaluations en la matière. Les lecteurs sont avertis que les évaluations préliminaires n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs de l'extérieur.*

## **Introduction**

Le cancer du sein, cancer le plus fréquent chez les femmes au Canada, occupe le deuxième rang, à la suite du cancer du poumon, au chapitre du nombre de décès par suite d'un cancer. En 1998, 18 023 Canadiennes se sont vues affliger d'un diagnostic de cancer du sein, et 4 762 femmes sont décédées des suites de ce cancer au Canada en 1999<sup>1</sup>.

Dans 25 % à 30 % des cancers du sein, une mutation de l'oncogène récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) provoque la présence en surnombre (surexpression) de la protéine codée par HER2<sup>2</sup>. Cette protéine, fixée à la surface des cellules cancéreuses, stimule leur multiplication et donne lieu à une forme de cancer particulièrement dévastatrice. Herceptin<sup>®</sup>, mis au point par Genentech<sup>®</sup>, est utilisé dans le traitement de cette forme de cancer du sein, là où il y a surexpression de HER2. Herceptin (trastuzumab), souvent combiné à la chimiothérapie, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre HER2, qui se lie à la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses. Une fois lié à la protéine HER2, il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses.

## **Questions de recherche**

La présente évaluation a pour objectif de déterminer les effets sur la santé de l'emploi au long cours d'Herceptin. Plus de 12 mois de traitement par Herceptin constituerait une période appropriée pour définir l'emploi au long cours (entretien personnel du 4 septembre 2003 avec la D<sup>re</sup> Eva Tomiak, Centre régional de cancérologie d'Ottawa, Ottawa).

## **Processus d'évaluation**

La recherche documentaire dans PubMed à l'aide de descripteurs et de mots-clés regroupant les tumeurs mammaires, Herceptin et essais cliniques contrôlés a permis de recenser 108 mentions. L'autre recherche sur des exposés de synthèse a été limitée aux années de publication allant de 1998 à 2003. Les résultats de cette recherche qui se trouvaient être les mêmes que ceux de la recherche sur les essais contrôlés ont été éliminés. Nous avons consulté le numéro 2 de The Cochrane Library 2003 et actualisé cette recherche à la parution du numéro 3. La documentation grise a été répertoriée en consultant le site Web d'organisations d'évaluation des technologies de la santé et d'organisations connexes ainsi que leurs bases de données. Google<sup>MC</sup> et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer d'autres renseignements dans Internet.

## Sommaire des résultats

La recherche documentaire a permis de repérer de nombreux essais cliniques et exposés de synthèse publiés au sujet d'Herceptin. Plusieurs études (voir le tableau 1) font état des effets indésirables provoqués par le médicament. Éminemment dignes d'intérêt sont les essais signalant la cardiotoxicité constatée chez les patientes soumises à un régime thérapeutique associant Herceptin et une anthracycline. Aucune de ces études n'évalue cependant les effets sur la santé de l'usage prolongé d'Herceptin.

**Tableau 1** : Effets indésirables éprouvés par les patientes souffrant de cancer du sein traitées par Herceptin dans les essais cliniques

| Étude, année, publication  | Nombre de patientes, durée du traitement | Effets indésirables  |
|--|--|--|
| Cobleigh et collab., 1999, J Clin Oncol <sup>3</sup>             | N=222, 36 semaines                       | Dysfonctionnement cardiaque (4,7 %)  |
| Slamon et collab., 2001, New Engl J Med <sup>4</sup>             | N=469, durée médiane de 40 semaines      | Dysfonctionnement cardiaque (27 % des patientes ont été traitées par Herceptin et une anthracycline) |
| Fountzilas et collab., 2001, Ann Oncol <sup>5</sup>              | N=34, 12+ semaines                       | Anémie, fatigue  |
| Baselga, 2001, Eur J Cancer <sup>6</sup>                         | N=235, pas indiquée                      | Dysfonctionnement cardiaque  |
| Fleming et collab., 2002, Clin Cancer Res <sup>7</sup>           | N=64, pas indiquée                       | Fièvre, frissons, fatigue, rash, nausée, vomissement, réactions respiratoires de stade 3 ou 4        |
| Nabholtz et collab., 2002, Clin Breast Cancer Suppl <sup>8</sup> | N=469, en cours                          | Insuffisance cardiaque globale   |
| Osaba et collab., 2002, J Clin Oncol <sup>9</sup>                | N=400, jusqu'à 18 semaines               | Cardiotoxicité   |
| Vogel et collab., 2002, J Clin Oncol <sup>10</sup>               | N=114, pas indiquée                      | Frissons, douleur, anémie, dysfonctionnement cardiaque   |

Plusieurs exposés de synthèse sur l'efficacité clinique d'Herceptin dans le traitement du cancer du sein ont été publiés. L'un<sup>11</sup> d'eux révèle qu'Herceptin, associé à la chimiothérapie, est plus efficace que la chimiothérapie seule pour ce qui est de contrôler la croissance tumorale dans le cancer du sein métastatique. Les auteurs mentionnent également que l'emploi d'Herceptin entraîne toutefois un risque accru d'insuffisance cardiaque globale, d'incidents respiratoires graves, de toxicité hématologique, d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité, de diarrhée et d'infections.

Une autre étude, celle d'ECRI en juillet 2003, conclut que les données probantes sont insuffisantes pour affirmer qu'Herceptin est sûr dans le traitement du cancer du sein de stade I ou II, ou pour appuyer son emploi en thérapie adjuvante.



# ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *Les effets sur la santé de l'emploi au long cours d'Herceptin®*

Leyland-Jones et Smith<sup>12</sup> rendent compte de sept essais cliniques de grande envergure en cours en Amérique du Nord et en Europe qui examinent l'efficacité d'Herceptin dans le traitement du cancer du sein. Quatre de ces essais cliniques se penchent sur la question des effets du traitement sur la santé, le principal paramètre d'intérêt étant l'innocuité cardiaque.

## Conclusion

Par une analyse documentaire, nous avons recensé de nombreux essais cliniques et exposés de synthèse publiés sur Herceptin. Plusieurs études font état de divers effets indésirables provoqués par l'emploi de courte durée d'Herceptin, notamment la cardiotoxicité. Aucune de ces études n'évalue les effets sur la santé de l'emploi au long cours du médicament.

Le registre des essais cliniques amorcés sur Herceptin et le cancer du sein du National Cancer Institute ([www.nci.nih.gov/clinicaltrials](http://www.nci.nih.gov/clinicaltrials)) compte six essais cliniques de phase III évaluant l'innocuité et l'efficacité d'Herceptin en usage de longue durée. Il sera donc possible d'évaluer les effets sur la santé de l'emploi d'Herceptin au long cours quant les résultats de ces essais cliniques seront connus.

## Références

1. National Cancer Institute of Canada. *Canadian cancer statistics 2003*. Toronto: The Society; 2003.
2. Eiermann W, on behalf of the International Herceptin Study Group. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:S57-62.
3. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
5. Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, Christodoulou C, Timotheadou E, Kalofonos C, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1545-51.
6. Baselga J. Clinical trials of Herceptin® (trastuzumab). *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 1:S18-24.
7. Fleming GF, Meropol NJ, Rosner GL, Hollis DR, Carson WE, Caligiuri M, et al. A phase I trial of escalating doses of trastuzumab combined with daily subcutaneous interleukin 2: report of cancer and leukemia group B 9661. *Clin Cancer Res* 2002;8(12):3718-27.
8. Nabholz JM, Reese DM, Lindsay MA, Riva A. HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials. *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 2:S75-9.



# ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *Les effets sur la santé de l'emploi au long cours d'Herceptin<sup>®</sup>*

9. Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3106-13.
10. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
11. Lewis R, Bagnall AM, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, et al. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002;6(13):1-71.
12. Leyland-Jones B, Smith I. Role of Herceptin in primary breast cancer: views from North America and Europe. *Oncology* 2001;61 Suppl 2:83-91.