

## Le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer mammaire HER2-positif

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.

Analyse: H. Denys et V. Cocquyt

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du trastuzumab en traitement adjuvant (après excision tumorale et chimiothérapie avec radiothérapie complémentaire éventuelle) chez des femmes présentant un cancer mammaire invasif au stade précoce HER2-positif?

#### Contexte

Une surexpression de la protéine HER2 est présente chez environ 15 à 25% des cancers du sein et est associée à une agressivité tumorale. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui se fixe à la partie extracellulaire du récepteur HER2. Plusieurs études ont montré, chez des patientes présentant un cancer du sein métastasé HER2-positif, une efficacité du trastuzumab administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie.

#### Population étudiée

Sont incluses, 5 090 femmes présentant un cancer du sein invasif ( $\geq 1$  cm), prouvé histologiquement, totalement excisé et avec surexpression HER2, que les ganglions soient positifs ou non. Les critères d'exclusion sont, entre autres: anamnèse de cancer invasif, cancer du sein cliniquement au stade T4, ganglions supraclaviculaires envahis, métastases à distance, pathologie cardiaque, anamnèse de radiothérapie médiastinale ou administration d'antracyclines au-delà de la dose cumulative maximale admise. Seules les patientes présentant, en fin de chimiothérapie et d'éventuelle radiothérapie, une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\geq 55\%$  sont incluses. L'âge moyen est de 49 ans, 32% des patientes ne présentent pas de ganglions envahis et 48% des tumeurs sont hormonosensibles.

#### Protocole d'étude

L'étude HERA est internationale, en protocole ouvert, de phase 3, randomisée, multicentrique. Après la fin du traitement locorégional (chirurgical avec ou sans radiothérapie) et un minimum de quatre cycles de chimiothérapie adjuvante, les femmes sont randomisées dans trois bras: un premier, d'observation ( $n=1\ 693$ ), un deuxième recevant durant un an du trastuzumab 6 mg par kg toutes les trois semaines ( $n=1\ 694$ ) et un troisième bras recevant ce traitement durant deux ans ( $n=1\ 694$ ). Durant les deux premières années, les patientes sont suivies au point de vue clinique tous les trois mois, avec des contrôles hématologiques et biochimiques tous les six mois. A partir de la troisième année et jusqu'à la dixième, les contrôles sont planifiés une fois par an. Une radiographie thoracique

annuelle est exigée durant les cinq premières années ainsi qu'une mammographie annuelle durant les dix premières années après le début de l'étude.

#### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la survie sans maladie définie comme étant la survenue d'un des événements suivants: récurrence locale ou à distance, cancer du sein ipsilatéral ou controlatéral, autre cancer et mortalité sans récurrence de cancer documentée. Les critères secondaires sont: sécurité cardiaque, survie globale, localisation du premier événement et délai d'apparition de métastases à distance. Les analyses sont faites en intention de traiter, avec une analyse en régression de Cox.

#### Résultats

Cette première analyse intermédiaire, après un suivi moyen d'un an, montre la survenue de 347 événements: 127 dans le bras trastuzumab et 220 dans le bras observation. Le HR de risque pour un événement dans le groupe trastuzumab versus groupe observation est de 0,54 (IC à 95% de 0,43 à 0,67), ce qui correspond à un gain en valeur absolue de survie sans maladie de 8,4% après deux ans (IC à 95% de 2,1 à 14,6). Le HR pour le délai de survenue d'une métastase à distance est significativement moindre dans le bras trastuzumab (*voir tableau*). Il n'y a pas de réduction significative de la survie globale. Pour les critères de jugement secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique est plus importante dans le groupe trastuzumab (1,7% versus 0,06%), avec, également, davantage de cas de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche d'au moins 10% (7,1% versus 2,2%). Un décès d'origine cardiaque est constaté dans le groupe observation.

#### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un an de traitement par trastuzumab après chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie sans maladie pour les patientes présentant un cancer du sein avec surexpression HER2.

#### Financement

Firme Roche.

#### Conflits d'intérêt

La plupart des auteurs ont reçu des honoraires de la firme Roche et ont des liens avec d'autres firmes pharmaceutiques.



Tableau: Nombres d'événements dans le bras trastuzumab versus bras observation après un an de traitement, % de survie sans maladie à 2 ans, Hazard Ratio (HR) et valeur p pour la survie sans maladie, délai de survenue de métastase à distance et survie globale dans le groupe trastuzumab (n=1 694) versus groupe observation (n=1 693).

Critère	Nombre d'événements	% survie sans maladie	HR (IC à 95%)	Valeur p
Événement après une période sans maladie	127 vs 220	85,8 vs 77,4	0,54 (0,43 à 0,67)	<0,0001
Délai de survenue de métastase à distance	89 vs 171	90,6 vs 82,8	0,49 (0,38 à 0,63)	<0,0001
Survie globale	29 vs 37	96,0 vs 95,1	0,76 (0,47 à 1,23)	0,26

## DISCUSSION

### Intérêt de cette étude

Les résultats favorables observés en faveur du trastuzumab dans les cancers du sein métastasés avec HER2 ont conduit à initier diverses études cliniques avec cet anticorps dans le traitement adjuvant de ces tumeurs agressives<sup>1</sup>. En plus de cette étude HERA, les résultats de trois autres études importantes, randomisées, évaluant l'intérêt du trastuzumab en traitement adjuvant ont été publiés en 2005<sup>2,3</sup>. Malgré une administration du trastuzumab à différents moments du schéma thérapeutique dans les études (en même temps que la chimiothérapie ou de manière séquentielle après celle-ci et dans le schéma chimiothérapeutique), elles montrent un avantage significatif semblable sur la survie sans maladie chez des femmes présentant un cancer du sein avec HER2: réduction du risque de rechute d'environ 50% sur une période d'observation de maximum trois ans. Le trastuzumab améliore de manière significative la survie sans maladie en cas de cancer du sein avec HER2 avec une importance rarement observée dans les études en oncologie et ceci indépendamment de l'envahissement ganglionnaire, du status hormonal et du type de chimiothérapie adjuvante. Il est probable que certains de ces éléments aient un effet sur l'ampleur de l'efficacité. Nous disposons actuellement de données, quoique sur un suivi court, de quatre études incluant environ 9 960 patientes, montrant toutes l'intérêt d'un traitement complémentaire avec du trastuzumab de ces tumeurs du sein agressives.

### Suivi de courte durée

Une note critique peut être faite pour l'étude HERA concernant la durée du suivi limitée à un an. Le nombre important de patientes et l'ampleur du bénéfice thérapeutique significatif observé en faveur du trastuzumab réduisent fortement le risque d'une perte de la signification statistique après quatre années supplémentaires de suivi (<20%). Les analyses ultérieures nous éclaireront sur l'efficacité à long terme, sur les différences éventuelles et sur le choix optimal pour la durée du traitement et pour le schéma thérapeutique. Ce court suivi explique l'absence d'un bénéfice significatif pour la survie globale. Lors d'un congrès de l'American Society of Clinical Oncology à Atlanta (E.U.) en juin 2006, les résultats après un suivi moyen de deux ans ont été présentés. Un bénéfice significatif pour la survie totale est observé pour les patientes ayant suivi un an de traitement par trastuzumab<sup>4</sup>. En raison du court suivi, une conclusion en termes de coût/efficacité n'est pas possible<sup>5</sup>. Le coût élevé d'un traitement par trastuzumab constitue une charge importante pour le

budget des soins de santé et appelle à un débat de société et éthique<sup>6</sup>.

### Toxicité

Excepté en cas de réaction d'hypersensibilité (fort rare), la cardiotoxicité provoquant une insuffisance cardiaque congestive représente un risque peu fréquent mais réel<sup>7</sup>. Ce critère secondaire a donc été analysé très attentivement. Une insuffisance cardiaque symptomatique est observée chez 1,7% des patientes traitées par trastuzumab et aucun décès cardiaque n'a été observé dans ce groupe. Il faut cependant souligner que les femmes présentant un risque cardiaque ont été exclues de l'étude. Dans les études NSABP et NCCTG, le pourcentage de patientes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique était beaucoup plus élevé, respectivement de 4,1% et 2,9%, probablement en raison de l'administration concomitante d'une chimiothérapie avec du paclitaxel. Le délai entre un traitement par des anthracyclines cardiotoxiques et le trastuzumab était plus court. Nous connaissons peu la toxicité cardiaque à long terme; les premières expériences montrent cependant en général une réversibilité de celle-ci<sup>8</sup>. Le pronostic cardiologique de ces femmes, malgré une normalisation des tests, n'est pas clair<sup>6</sup>. Un suivi plus long de cette étude comme celui des autres, nous apportera des précisions dans ce domaine. Pour les femmes sans risque cardiaque important, un risque de décès lié à la tumeur est beaucoup plus important que le risque lié à la cardiotoxicité du trastuzumab.

### Pour la pratique

En attendant un suivi à plus long terme de l'étude HERA et des autres études avec le trastuzumab, les résultats connus de ces recherches ont provoqué un changement dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein avec HER2. NICE a également émis récemment un avis transitoire positif concernant le trastuzumab<sup>9</sup>. Son avis est de traiter les femmes présentant un stade précoce de cancer du sein HER2-positif après excision et fin de la chimiothérapie adjuvante (et radiothérapie) avec du trastuzumab selon le protocole de l'étude HERA en raison de l'incidence plus faible d'insuffisance cardiaque symptomatique dans cette étude. Ceci signifie qu'il est indiqué de n'initier un traitement par trastuzumab qu'après une évaluation cardiologique rigoureuse et de poursuivre des contrôles réguliers. Un certain nombre de questions demeurent: succession optimale des traitements, type de chimiothérapie adjuvante, autre toxicité potentielle à moyen ou long terme et, enfin, bénéfice global à long terme.

## CONCLUSION



Cette première analyse intermédiaire après un an, montre que chez les femmes présentant un stade précoce de cancer du sein HER2-positif, un traitement par trastuzumab, effectué après excision tumorale et chimiothérapie adjuvante (et radiothérapie éventuelle), diminue le nombre de récurrences ou autres cancers ou décès. D'autres études ont montré un intérêt de ce traitement en cas de cancer du sein métastaté HER2-positif. En raison d'une cardiotoxicité observée, ce traitement ne peut être envisagé que chez les femmes sans anamnèse de pathologie cardiaque et la fonction cardiaque doit être contrôlée en cours de traitement. Les résultats d'efficacité et de sécurité à long terme sont attendus et des analyses coût-efficacité sont nécessaires.

## Références

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Romond E, Perez E, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Dennis Slamon. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Congress, December 8 2005.
- Smith IE. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 3 2006.
- Neyt M, Albrecht J, Cocquyt V. An economic evaluation of Herceptin in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial. *Ann Oncol* 2006;17:381-90.
- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer [Editorial]. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D 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;20:719-26.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of Trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
- Press release. NICE issues draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789>

## Noms de marque

Trastuzumab: Herceptin®

Paclitaxel: Paxene®, Taxol®

## Deux vaccins contre le rotavirus

Analyse: B. Michiels

### Contexte

Les infections à rotavirus sont très contagieuses et provoquent, de par le monde, des épidémies annuelles. Elles provoquent vomissements et diarrhée pouvant conduire à une déshydratation rapide pour les bébés. A l'âge de cinq ans, pratiquement chaque enfant a connu un épisode de gastro-entérite à rotavirus et un sur 65 a dû être hospitalisé pour ce motif. Les rotavirus ressemblent à ceux de l'influenza: différents sous-types circulent et varient d'année en année et d'une région à l'autre (climat tempéré versus tropical). L'immunité contre ce virus se construit lors des contacts répétés avec les différents sous-types: la première infection est la plus sévère et apporte une protection partielle contre les infections suivantes, quel que soit le sérotype en cause<sup>2</sup>. Un vaccin précédemment mis au point (en 1998) a été retiré du commerce en raison du risque accru d'invagination intestinale et d'autres effets indésirables.



Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'un vaccin vivant oral pentavalent d'origine bovine contre le rotavirus (RotaTeq®) chez des bébés âgés de six à douze semaines?

### Population étudiée

Ont été recrutés des enfants sains âgés de six à douze semaines. Les enfants ayant récemment (< 42 jours) reçu

un vaccin contre la poliomyélite ont été exclus. Finalement, 70 301 enfants âgés en moyenne de dix semaines ont été inclus dans l'étude (51% de garçons et 69% de race blanche).

### Protocole d'étude

Cette étude clinique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, s'est déroulée dans onze pays de