
ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Annexes

Actualisation 2023 : utilité clinique
des signatures génomiques dans
le cancer du sein RH+/HER2- de
stade précoce

Sommaire

Annexe 1.	Caractéristiques techniques des quatre signatures génomiques commercialisées en France	3
Annexe 2.	Stratégie de recherche documentaire	4
Annexe 3.	Retour d'utilisation en vie réelle pour deux signatures sur les quatre disponibles sur la période RIHN (2016 – 2021)	7
Annexe 4.	Résumé tabulé des principales études exclues sur lecture in extenso	9
Annexe 5.	Description des principaux résultats des études de concordance	12
Annexe 6.	Compte rendu de l'audition d'expert du 29 novembre 2022	14
Annexe 7.	Compte rendu de l'audition d'expert du 5 avril 2023	20
Annexe 8.	Compte rendu de l'audition groupée de deux experts du 02 mai 2023	24
Annexe 9.	Compte rendu de l'audition groupée de quatre experts le 04 mai 2023	35
Annexe 10.	Contribution écrite du Dr GUIU Séverine du 26 juin 2023 (oncologue médical)	46
Annexe 11.	Retour du CNP d'oncologie (CNP-O)	51
Annexe 12.	Retour du CNP des pathologistes (CNPath)	52
Annexe 13.	Retour du CNP de biologie médical (CNP-BM)	54
Annexe 14.	Retour de la Société française de chirurgie oncologique (SFCO)	55
Annexe 15.	Retour du Groupe Francophone de Cyto-génomique Oncologique (GFCO)	58
Annexe 16.	Retour de la Société Française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP)	60
Annexe 17.	Retour de la Ligue Nationale contre le cancer	64
Annexe 18.	Retour de l'association Vivre comme avant	67

Annexe 1. Caractéristiques techniques des quatre signatures génomiques commercialisées en France

	Oncotype Dx (1 ^{ère} génération)	Mammaprint (1 ^{ère} génération)	Prosigna (2 ^{ème} génération)	Endopredict (2 ^{ème} génération)
Fabricant	Exact Science	Agendia	Veracyte	Myriad
Lieu du dosage	Plateforme centralisée (Etats-Unis)	Deux plateformes centralisées (Pays Bas, Etats-Unis) Une plateforme décentralisée en France (Institut Curie)	Multiples plateformes décentralisées localement dans des centres français	Multiples plateformes décentralisées localement dans des centres français
Nombre de gènes testés	21 (5 références)	70 (485 références)	50 (4 références)	12 (4 références)
Matériel tumoral	Tissu fixé en paraffine	Tissu frais (plus récemment sur tissu fixé en paraffine)	Tissu fixé en paraffine	Tissu fixé en paraffine
Méthode d'analyse	qRT-PCR	Puce à ADN (plus récemment séquençage haut débit)	Hybridation ARNm nCounter®	qRT-PCR
Score génomique	Recurrence Score (RS) Score de 0 à 100	Risque génomique faible ou élevé (récemment « très bas risque ») Score de -1 à +1	Risk of Recurrence (ROR-PT + N) Score de 0 à 100	EPclin Score de 1 à 6
Critères clinico-pathologiques inclus ?	Non (RSClin encore peu connu et utilisé des cliniciens)	Non	Oui Taille tumorale (T > ou < 2cm) Ganglions (N0 ou N1)	Oui Taille tumorale (pT1ab, pT1c, pT2, pT3) Ganglions (N0, N1, N2, N3)
Catégories de risque génomique	Faible/intermédiaire/élevé	faible/élevé (+/- très faible)	Faible/intermédiaire/élevé	faible/élevé
Marquage CE	Non	Oui	Oui	Oui

Annexe 2. Stratégie de recherche documentaire

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et français. Le tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans les bases de données Embase et Medline. Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 513.

Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline (jusqu'en mai 2023)

Signatures d'expression multigénique et cancer du sein

Essais randomisés		01/2018 – 05/2023
Étape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("DNA microarray kit") OR EMB.EXACT("breast cancer prognostic test kit") OR TI,AB(oncotype PRE/0 DX) OR TI,AB(mammaprint OR endopredict OR prosigna) OR IF(mammaprint OR prosigna OR endopredict) OR IF(oncotype DX) OR TI,AB(21 PRE/0 gene PRE/0 recurrence PRE/0 score*) OR IF(21 gene recurrence score) OR TI,AB(21 PRE/0 gene PRE/0 expression*) OR IF(21 gene expression) OR TI,AB(EP PRE/0 score*) OR TI,AB(8 PRE/0 gene PRE/0 expression) OR IF(8 gene expression) OR TI,AB(EPclin) OR IF(EPclin) OR TI,AB(70 PRE/0 gene PRE/0 expression) OR IF(70 gene expression) OR TI,AB(70 PRE/0 gene PRE/0 signature) OR IF(70 gene signature) OR TI,AB(PAM50) OR IF(PAM50)	
ET		
Étape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms") OR EMB.EXACT.EXPLODE("breast tumor") OR TI(breast OR mammary) OR TI,AB(breast NEAR/2 neoplasm*) OR TI,AB(breast NEAR/2 cancer) OR TI,AB(breast NEAR/2 cancers) OR TI,AB(breast NEAR/2 tumor*) OR TI,AB(breast NEAR/2 carcinoma*) OR TI,AB(mammary PRE/0 neoplasm*) OR TI,AB(mammary PRE/0 cancer*) OR TI,AB(mammary PRE/0 tumor*) OR TI,AB(mammary PRE/0 carcinoma*)	
ET		
Étape 3	TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)	
Études de cohortes		01/2018 – 05/2023
Étape 1 ET étape 2		
ET		
Étape 5	TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(prospectively) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study)	
Études comparatives, essais cliniques non randomisés		01/2018 – 05/2023
Étape 1 ET étape 2		
ET		

Étape 6	TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study)
---------	---

MESH/EMB : descripteur ; *: troncature ; TI : titre ; AB: résumé; IF : mot clé auteur ; DTYPE: type de publication

Sites internet consultés (rapports technologiques étrangers, référentiels de bonne pratiques)

Dernière consultation : mai 2023

- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agency for Care Effectiveness
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Health - HTA provincial reviews
- Alberta Medical Association
- American College of Physicians – ACP
- American Society of Clinical Oncology – ASCO
- Austrian Institute for Health Technology Assessment
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
- BMJ Best Practice
- British Columbia Cancer Agency
- British Columbia Guidelines
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Cancer Care Ontario – CCO
- Centre for Clinical Effectiveness
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Cleveland Clinic Innovations
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- European Society for Medical Oncology – ESMO
- Guidelines International Network – GIN
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Health Technology Wales
- Institut National du Cancer – INCa
- Institute for Clinical and Economic Review – ICER
- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
- Malaysian Health Technology Assessment Section – MaHTAS
- McGill University Health Centre
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- National Comprehensive Cancer Network – NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Health and Medical Research Council
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- NHS Innovation Observatory
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Public Health Agency of Canada
- Royal College of Radiologists

- Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU
- Tripdatabase
- University of Calgary - Health Technology Assessment Unit
- U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- Veterans Affairs (VA) Evidence-based Synthesis Program (ESP)
- Washington Health Care Authority

Annexe 3. Retour d'utilisation en vie réelle pour deux signatures sur les quatre disponibles sur la période RIHN (2016 – 2021)

Signatures	Description générale	Résultats	Conclusion
ENDOPREDICT Registre SiMoSein Mai 2016 – décembre 2021 Abstract ESMO 2021 (1) Communication orale au congrès de la SFMPP ¹ du 07 octobre 2022 - Symposium Myriad- Génomique et génétique des tumeurs : innovation et réalisation en France - SiMoSein (registre Endopredict) par le Pr Lehmann-Che , Paris (dernière consultation le 27 juin 2023 : https://sfmpp.araoo.tech/webconferences/2022/)	Mai 2016 à déc 2019 : 4766 patientes (14 centres) Mai 2016 à décembre 2021 : 6784 patientes (17 centres)	Mai 2016 à décembre 2019 :4766 pts pN1 : 28 % (dont 24 % pN1m – soit 6.7 % au total) Grade 2 : 75 % ; Grade 3 : 12 % ; pT3 : 1.7 % ; pN2-3 : 0.4 % ; pT1ab : 12.1 % ; grade 1 : 11.6 % Lobulaire : 14.4 % pT1c N0 grade 2 : 28 % ; pT2 : 32 % 75 ans et plus : 5 % Estimation sur la période 2020- 2021 (2/3 des remontrées) : n= 2018 pts Grade 2 : 82 % (+9 %) ; Grade 3 : 8,5 % (-29 %) ; pN1 : 28 % (6.4 % pN1m) ; 1.3 % pT3 ; pN2-3 : 0.1 % (-0.3 %) ; pT1ab : 11.5 % ; grade 1 : 9.6 % 75 ans et plus : 10 % (+ 100 %) Lobulaire : 17 % Entre mai 2016 et décembre 2021 (mélange pré et post avis HAS) : 54.5 % de population HAS (RIHN) et ≤ 50 ans : 26.1 %	26 % de ptes ≤ 50 ans sur l'ensemble du registre Estimation d'évolution entre 2016 -2019 versus 2020 -2021 (post avis HAS): Augmentation des centres (de 6 à 17 centres) ; Doublement de la proportion de patientes âgées (> 75 ans) +++ Augmentation substantielle du grade 2 (+7 %) ; Légère régression des prescriptions « hors population HAS » : grade 3 (-3.5 %) ; grade 1 ; pT3 ; pN2-3 (quasi absent) ; pN1 (28 %), pN1m (6 %) et petites tumeurs infra restent stables (11 à 12 %) Limites majeures : pas de données consolidées débutant spécifiquement en 2019 post l'avis HAS (2/3 des données a priori remontées sur la période 2020 et 2021). Pas d'évolution estimable de la population HAS et du statut ménopausique sur la période
PROSIGNA : HEQUET <i>et al.</i> (2)	8 centres	Population HAS (pré avis HAS) : 34 %	60 % sont hors population HAS sur la période 2019 -2020. 21 % pour des tumeurs

¹ Société française de médecine prédictive et personnalisée

Signatures	Description générale	Résultats	Conclusion
	Janvier 2016 à décembre 2020 (2331 patientes) 57 ans (âge moyen) [26 – 90 ans]	Population HAS (post avis HAS : 2019 - 2020) : 40 % pT1ab N0 grade 1-2 (risque très faible): 21 % pT3 : 7.2 % (2.2 % pT3N1 ; 0.9 % pT3N0 grade 3) Grade 3 : 10.6 % pN1 : 29 % dont 8.3 % pN1m	sont de petite taille (<1 cm) sans envahissement ganglionnaire et peu proliférante (≤ 1 % bénéficie de la CT à 10 ans sur PREDICT) Limites majeures : pas de données détaillées débutant spécifiquement en 2019 depuis la publication de l'avis de la HAS. Pas d'évolution estimable de l'âge et du statut ménopausique sur cette période
ONCOTYPE Dx ; MAMMAPRINT		Absence de données transmises à ce stade	

Annexe 4. Résumé tabulé des principales études exclues sur lecture in extenso

Étude et Auteur	Signature	Statut des données	Raisons de l'exclusion
NITZ <i>et al.</i> , 2022 (3)	Oncotype Dx®	Analyse finale (analyse ancillaire/sous étude de WSG ADAPT RH+/HER2-)	Étude monobras non randomisée. Stratégie différente de l'utilisation actuelle des signatures, réponse à une induction préopératoire d'HT seule (3 semaines), score génomique sur biopsie préopératoire. Combinaison à la réponse du ki67. Cette étude ne répond pas à la question de l'utilité clinique du RS. Il sera intéressant de d'observer s'il existe une différence pronostique entre les patientes RS 12 -25 sous CT vs RS ≥ 26 sous CT, bien que les groupes ne sont pas comparables (données non publiées à ce jour) Cette étude répond plutôt aux deux questions suivantes : 1/ les patientes ayant un RS 0-11 ont-elles un pronostic similaire à celles ayant un RS 12-25 sous HT seule ? L'analyse de non-infériorité suggère que le RS ne serait pas pronostique entre les strates RS 0-11 vs 12-25 (Δ : - 1,3 % [-3,3 % ; + 0,6 %] sur la SSMi à 5 ans ; Δ : - 0,7 % sur la SSMD à 5 ans cf. TABLE A1). 2/ Une évaluation pronostique de la réponse du ki67_{post} en premier lieu. Pour les patientes ayant un RS 12-25 (TABLE A1), la réponse du ki67_{post} (< 10 %) à une phase d'induction préopératoire par HT seule pourrait être liée à un bon pronostic par rapport à l'absence de réponse du ki67_{post} (recevant de plus de la CT). En effet, Δ : - 2,3 % de SSMi à 5 ans dans le groupe sans réponse du ki67_{post} en dépit de la CT, -2,8 % de SSMD dans le groupe sans réponse en dépit d'une CT)
GLUZ <i>et al.</i> , 2023 (4)	Oncotype Dx®	Analyse finale (analyse ancillaire /sous étude de WSG ADAPT RH+/HER2-)	Comparaison de deux protocoles de CT néoadjuvante
GLUZ <i>et al.</i> Abstract ASCO 2021 (5)	Oncotype Dx®	Analyse exploratoire et préliminaire de WSG ADAPT RH+/HER2-	Abstract de congrès isolé
KANTOR <i>et al.</i> , 2023 (6)	Oncotype Dx®	Analyse post hoc de TAILORx	Interaction avec des facteurs raciaux
SADIGH <i>et al.</i> , 2022 (7)	Oncotype Dx®	Analyse ancillaire de TAILORx	Interaction avec des facteurs raciaux et sociaux

Étude et Auteur	Signature	Statut des données	Raisons de l'exclusion
Wagner <i>et al.</i> , 2020 (8)	Oncotype Dx®	Analyse ancillaire de TAILORx	Impact sur les fonctions cognitives
Yanez <i>et al.</i> , 2021 (9)	Oncotype Dx®	Analyse ancillaire de TAILORx	Analyse concernant l'hormonothérapie sur moins de 10 % des patientes
ALBAIN <i>et al.</i> , 2021 (10)	Oncotype Dx®	Analyse ancillaire TAILORx	Exploration des facteurs ethniques et raciaux des patientes
TAILORx (11)	Oncotype Dx®	Analyse post hoc de TAILORx	Étude de modélisation. Échantillon non représentatif de patientes de TAILORx ayant un score génomique défavorable (RS $\geq$ 26). Le pronostic de ce groupe n'était pas représentatif dans le cadre du rapport de 2019 (exclusion de 20 % de la cohorte sans description des caractéristiques de ces patientes par rapport aux patientes suivies sur la base du volontariat)
LOPES CARDOSO <i>et al.</i> , 2022 (12)	Mammaprint®	Analyse post hoc de MINDACT	Étude observationnelle avec établissement d'un score de propension (groupes non comparables). Objectif différent de MINDACT : Mammaprint : désescalade de l'HT ? Nouveau seuil génomique « post hoc » établi sur les données (risque génomique ultra faible)
DEALOGUE <i>et al.</i> , 2020 (13)	Mammaprint®	Analyse ancillaire de MINDACT	Comparaison de deux protocoles de CTA
VLIEK <i>et al.</i> , 2022 (14)	Mammaprint®	Analyse post hoc de RASTER	Étude observationnelle à 10 ans
ETTL <i>et al.</i> , 2020 (15)	Endopredict®	Analyse post hoc ?	Étude observationnelle monobras à 3 ans, analyse post hoc. Protocole non enregistré et non accessible, absence de seuil prédéfini de non infériorité.
JUNG <i>et al.</i> , 2022 (16)	Endopredict®	Etude rétrospective	Étude observationnelle monobras. Analyse rétrospective d'une collection de convenance (6 évènements cliniques à 5 ans)
SMITH <i>et al.</i> Abstract SABCS 2022 (17)	Endopredict®	Analyse post hoc ?	Abstract de congrès isolé. Registre prospectif monocentrique. Protocole non enregistré et non accessible
PENAULT LLORCA <i>et al.</i> Abstract SABCS 2021 (18)	Endopredict®	Analyse ancillaire de UNIRAD	Abstract de congrès isolé

Étude et Auteur	Signature	Statut des données	Raisons de l'exclusion
KLEIN <i>et al.</i> Abstract SABCS 2022 (19)	Endopredict®	Analyse post hoc ?	Abstract de congrès. Poursuite de ETTL <i>et al.</i> 2020 (résultat à 5 ans d'une étude observationnelle monobras).
CONSTANTINIDOU <i>et al.</i> , 2022 (20)	Endopredict®	Etude rétrospective	Étude monobras observationnelle. Analyse rétrospective de deux collections de convenance sans protocole consultable et défini a priori.

Annexe 5. Description des principaux résultats des études de concordance

Études de concordance	Taux global de discordances	Taux de désescalades théoriques (génomique favorable)	Taux de discordances en situation de désescalade (génomique favorable)
BARTLETT <i>et al.</i>, 2016 (OPTIMA Prelim) (21) SRCTN42400492 n= 302 pré et postménopause (oct 2012 à juin 2014) « Tests fabricants » : Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna Score génomique favorable : RS ≤ 25 (Oncotype Dx), G-Bas (Mammaprint), ROR ≤ 60 (Prosigna)	Oncotype Dx vs Mammaprint (κ : 0.40) : 25,6 % de discordances Oncotype Dx vs Prosigna (κ : 0.44) : 22,5 % de discordances Mammaprint vs Prosigna (κ : 0.53) : 21,7 % de discordances	Oncotype Dx : 82 % Mammaprint : 61 % Prosigna : 66 %	Si Oncotype Dx favorable : 28,3 % de désaccords avec MMP, 24 % de désaccords avec Prosigna Si MMP favorable : 3,3 % de désaccord avec Oncotype Dx, 13,7 % de désaccord avec Prosigna Si Prosigna favorable : 4,1% de désaccords avec Oncotype Dx, 20 % de désaccords avec MMP
BARTLETT <i>et al.</i>, 2021 (cohorte TEAM) (22) N=3 284 en postménopause NCT00279448 (essai TEAM) Tests « maison » reproduits « in silico » sur les informations publiées + apprentissage versus tests fabricant issus d'Optima Prelim : Oncotype Dx like, Mammaprint like, Prosigna like	Non rapporté	« Oncotype Dx like » : 72 % « MMP like » : 66,4 % « Prosigna like » : 60,3 %	Si « Oncotype Dx like » favorable : 26 % de désaccords avec Prosigna, 16 % de désaccords avec MMP Si « MMP like » favorable : 9 % de désaccord avec Oncotype Dx, 19 % de désaccord avec Prosigna Si « Prosigna like » favorable : 12 % de désaccords avec Oncotype Dx, 11 % de désaccords avec MMP
Vallon-Christersson <i>et al.</i>, 2019 (registre SCAN B initiative) (23) NCT02306096 Tests « maison » in silico sur les informations publiées exclusivement : Oncotype Dx like, Endopredict like, Prosigna like (ROT total), MMP like (gene 70) N= 1 113 N0 et 423 N+ sous HT seule (pré et postménopause) Recrutement : sept 2010 – mars 2015	Oncotype Dx like vs Prosigna like : 40 à 70 % de discordances (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu) Oncotype Dx like vs Endopredict like : 30 à 70 % de discordances (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu)	Non rapporté	Non rapporté

Études de concordance	Taux global de discordances	Taux de désescalades théoriques (génomique favorable)	Taux de discordances en situation de désescalade (génomique favorable)
	Prosigna like vs Endopredict like : 30 % à 70 % de discordance (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu) MMP like vs Oncotype Dx like : 30 à 70 % de discordance (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu) MMP vs Endopredict like : 10 à 50 % de discordances (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu) MMP like vs Prosigna like : 30 à 60 % de discordances (selon le statut ganglionnaire et le traitement reçu)		

MMP : Mammaprint

Annexe 6. Compte rendu de l'audition d'expert du 29 novembre 2022

Type de réunion : Audition individuelle du Dr GUIU Séverine par visioconférence (phase de cadrage) : oncologue médical (Institut du Cancer de Montpellier)

Date : 29 novembre 2022

Q1 Selon vous, existe-t-il des problématiques nouvelles concernant l'utilisation des signatures depuis leur maintien au RIHN (début 2019) :

Concernant la pratique quotidienne ?

Concernant les nouvelles données disponibles depuis la parution du précédent rapport de la HAS ?

Réponse de l'expert :

La population restreinte d'intérêt proposée par la HAS en 2019² pour poursuivre le recueil de données dans le cadre du RIHN serait en train d'évoluer dans la pratique depuis la publication de nouvelles données chez des femmes présentant un envahissement ganglionnaire limité (N+ = pN1a). Le cadre de cette population initiale pourrait aussi évoluer vers une plus grande considération du statut ménopausique et de l'âge des patientes pour prescrire une signature. Comme à l'époque du rapport précédent, il existerait toujours un différentiel de niveaux de preuve entre les deux signatures de 1ère génération (Oncotype Dx, Mammaprint) pour lesquelles il y a des données susceptibles d'évaluer l'utilité clinique de ces tests³ et les 2 signatures de 2^{ème} génération (Endopredict, Prosigna) qui n'en ont pas pour le moment.

Périmètre de l'évaluation

Q2 Dans le cadre des nouvelles analyses basées sur le statut ménopausique ou l'âge des patientes dans les études, pourriez-vous nous aider à mieux définir le critère pertinent expliquant le différentiel d'efficacité constaté de la chimiothérapie entre les sous-groupes de patientes ?

Réponse de l'expert :

Le statut ménopausique serait le critère prioritaire à prendre en considération dans cette évaluation pour explorer l'effet de la chimiothérapie chez les patientes les plus jeunes. L'efficacité de la chimiothérapie chez les patientes non ménopausées viendrait d'une part de son effet cytotoxique direct mais également de l'induction indirecte d'une

² pT1cT2- grade 2- pN0-N1mic en incertitude décisionnelle persistante malgré l'examen d'autres critères de mauvais pronostic comme l'âge jeune ou la présence d'embolies lympho-vasculaires

³ Essai randomisé de stratégie thérapeutique avec données cliniques de suivi suffisant (TAILORx, MINDACT, RxPONDER)

aménorrhée chimio-induite, notamment chez les patientes les plus proches de l'âge naturel de la ménopause. Selon l'expert, cet effet antitumoral indirect de la chimiothérapie serait soutenu scientifiquement par certaines études ayant évalué l'apport des supprimeurs de la fonction ovarienne SFO en complément de l'hormonothérapie habituelle (études SOFT et TEXT). Par ailleurs, l'efficacité de la chimiothérapie ne semble pas être impactée par le statut ménopausique et l'âge des patientes selon les méta-analyses qui ont évalué les protocoles de chimiothérapie dits de 2^{ème} (à base d'anthracycline) ou de 3^{ème} génération (à base de taxane) (Peto et al. EBCTCG 2012). Selon l'expert, ce travail de synthèse serait cependant à mettre à jour avec les données les plus récentes, afin de démontrer une éventuelle potentialisation ou effet synergique de la chimiothérapie adjuvante chez les femmes les plus jeunes (effet cytotoxique + antihormonal). L'association du statut hormonal non ménopausé à un critère d'âge (< 50 ans) chez ces femmes pourrait potentiellement renforcer l'effet observé de la chimiothérapie mais ces éléments resteraient fragiles car issues d'analyses principalement exploratoires.

Q3 Selon vous, quel serait l'impact à prévoir des nouvelles données liées à l'utilisation des signatures en matière de recommandation thérapeutique et de prise en charge chez les patientes non ménopausées ? Avons-nous affaire à une désintensification ou une intensification thérapeutique lorsque l'on évoque l'utilisation d'un supprimeur de la fonction ovarienne (SFO) ou d'une chimiothérapie en plus de l'hormonothérapie adjuvante en routine chez les patientes non ménopausées N+ voire certaines N0 ?

Réponse de l'expert :

Le référentiel du NCCN 2022 (USA) qui recommande une signature pour presque toute tumeur de plus de 1 cm n'est clairement pas en phase avec la pratique française sur l'usage de ces tests et de la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

La suite de la discussion ci-dessous se focalise sur les patientes non ménopausées.

Depuis les résultats préliminaires de RxPONDER, les recommandations de ST GALLEN 2021 ou du NCCN 2022 suggèrent au clinicien de considérer systématiquement l'ajout d'un SFO ou d'une chimiothérapie adjuvante pour toute patiente N+ en plus d'une hormonothérapie.

Selon l'expert, cela correspondrait à une intensification thérapeutique, par rapport à la pratique française actuelle, chez les patientes à faible risque clinique de récurrence. Chez ces patientes, l'expert indique que la seule indication d'un SFO en plus d'une hormonothérapie (en l'absence de chimiothérapie première) serait la contre-indication au tamoxifène (hormonothérapie).

Selon l'expert, un SFO serait associé à une hormonothérapie pendant 5 ans, après une chimiothérapie adjuvante et uniquement chez les patientes à haut risque clinique⁴. Chez ces patientes, la pratique actuelle serait l'association à une hormonothérapie à base d'un anti-aromatase⁵ plutôt que le tamoxifène. Le recours à un SFO n'est

⁴ Pour information, cette indication correspond au cadre de l'AMM du Decapeptyl®

⁵ Cette classe médicamenteuse n'a pas l'AMM ni obtenu le remboursement dans cette indication en préménopause

actuellement pas une alternative de substitution à la chimiothérapie, mais une intensification de la stratégie médicamenteuse chez des femmes jeunes bien sélectionnées.

Une étude permettant par exemple d'extrapoler l'efficacité et le bénéfice d'une substitution d'une chimiothérapie par un SFO chez les femmes non ménopausées (et correspondant le plus à la population incluse dans les études TAILORx et RxPONDER) est l'étude SOFT qui a notamment étudié une sous population de patientes ayant reçu du tamoxifène en l'absence de chimiothérapie adjuvante préalable.

Comparée à la chimiothérapie qui s'étale sur 5 mois, la tolérance d'une suppression ovarienne de substitution ne serait pas meilleure pour les patientes, que celle-ci soit initiée par traitement médicamenteux sur 5 ans, ou par ablation définitive des ovaires (chirurgie ou radiothérapie).

NB : Selon l'expert, la question de l'optimisation de la stadification ganglionnaire chez les patientes pN1 au décours d'une méthode du ganglion sentinelle pour poser ou non une indication de signature ne semble pas pertinente. Cet élément de réflexion pourrait en théorie conduire vers une intensification du nombre des curages ganglionnaires par rapport à la prise en charge actuelle.

Q4 Selon vous, que faut-il penser des recommandations de l'ASCO de 2022 qui concluaient sur le fait que les signatures avaient toutes à ce stade surtout une valeur pronostique chez les patientes non ménopausées ? Si ces signatures (dont Onco-type Dx) n'ont pas fait à ce stade la preuve évidente de leur capacité à prédire l'efficacité de la chimiothérapie chez ces femmes jeunes, cela pose alors la question de la manière de les utiliser en complément des autres marqueurs pronostiques « non génomiques »⁶ pour la prise de décision finale ?

Réponse de l'expert :

Les signatures ont été construites sur leur capacité à prédire la récurrence tumorale, c'est-à-dire apporter une information quant au pronostic des patientes ; ce qui pose problème en raison du fait qu'une patiente pourrait être classée dans une catégorie de risque génomique différente selon la signature utilisée.

Dans cette population de patientes non ménopausée, si le caractère prédictif d'une signature donnée n'est pas démontré à ce stade, l'expert s'interroge sur la pertinence d'utiliser une signature se basant sur une valeur uniquement pronostique comme le suggère les recommandations de l'ASCO 2022. Selon l'expert, un test capable de déterminer l'efficacité d'une chimiothérapie à l'avance serait beaucoup plus utile qu'un test exclusivement pronostique. Selon elle, c'est le bénéfice attendu individuel de la chimiothérapie qui peut servir à préconiser le traitement ; ce bénéfice absolu devrait être d'au moins 3 %.

Q4b/ POURRIEZ VOUS SVP PRECISER LE CRITERE CLINIQUE PERTINENT SUR LEQUEL VOUS APPLIQUERIEZ CE BENEFICE DE 3 % OU PLUS A 10 ANS ? (mortalité globale, mortalité spécifique, toutes récurrences ou toutes métastases à distance).

⁶ Grade, nombre de ganglions envahis, Ki67, âge, taille de la tumeur...

Réponse de l'expert : *mortalité spécifique*

Q4c/ SI LE PRONOSTIC NE SEMBLE PAS SUFFISANT POUR DECIDER DE TRAITER PAR CHIMIOThERAPIE UNE PATIENTE RH+/HER2-, POURRIEZ VOUS SVP PRECISER LA RAISON QUI FERAIT POUR VOUS QU'UNE PATIENTE RH+/HER2- A RISQUE ELEVE DE RECIDIVE POURRAIT LEGITIMEMENT NE PAS SE VOIR PRESCRIRE UNE CHIMIOThERAPIE ? EST-CE QUE LE FAIT QUE LES CRITERES D'INCLUSION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES AYANT VALIDE LE BENEFICE DE LA CHIMIOThERAPIE CORRESPONDENT LE PLUS SOUVENT A DES CRITERES NON SPECIFIQUES DE MAUVAIS PRONOSTIC CHANGE QUELQUE CHOSE A CETTE PRISE DE DECISION ?

Réponse de l'expert : *Le fait qu'une tumeur soit de mauvais pronostic n'implique pas forcément que la tumeur soit chimio-sensible et que donc une chimiothérapie adjuvante aura un impact sur le pronostic de la patiente (par exemple une tumeur>2cm, N+, de grade 1 ou 2 avec index mitotique bas, Ki67 bas). Effectivement dans les essais cliniques à disposition nous n'avons pas systématiquement l'information sur le grade, l'index mitotique, le Ki67...*

En situation de risque clinique faible établi préalablement par un algorithme clinique comme Adjuvant ! on line (non actuellement accessible) mais surtout PREDICT, il n'y aurait pas réellement d'indication selon l'expert à prescrire une signature en complément de l'évaluation du risque clinique. La prescription d'une signature devrait se faire ainsi en 2 temps (et non systématique) en intégrant la quantification au préalable du risque clinique et du bénéfice attendu.

L'ensemble des marqueurs pronostiques clinico-pathologiques traditionnels doivent être pris en compte et combinés entre eux pour finaliser la décision thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En plus des critères comme la taille tumorale, le grade histo-pronostique et les ganglions, il faudrait prendre en compte l'index mitotique en complément du grade, le Ki67, la présence d'emboles lympho-vasculaires et le niveau d'expression des récepteurs hormonaux.

Q4d/ POURRIEZ VOUS SVP PRECISER LA OU LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES SOUTENANT LE MIEUX CETTE UTILISATION DE L'INDEX MITOTIQUE POUR OPTIMISER L'ESTIMATION DU RISQUE DE RECIDIVE D'UNE PATIENTE ?

Réponse de l'expert : *Baak et al, JCO 2005 23 :5993-6001 ; Baak et al, BCRT 2009 115 :241-54 ; Tryfonidis et al, Clin Breast Cancer 201414(6) :442-50 ; Jobsen et al BCRT 2020181(1) :13-21*

Le recours à un calculateur de risque personnalisé des patientes et notamment à l'algorithme on line et en libre accès PREDICT v2.2 serait de plus en plus fréquent en consultation pour accompagner la demande d'information de certaines patientes dans le cadre d'une décision médicale partagée ou pour la prise de décision collégiale de chimiothérapie adjuvante en RCP.

Q4e/ POURRIEZ-VOUS SVP PRECISER CE QUE VOUS PENSEZ DU TYPE DE RENDU DE L'ALGORITHME « PREDICT v2.2» (CI-DESSOUS) POUR QUANTIFIER LE BENEFICE THERAPEUTIQUE AU DELA DE LA SIMPLE ESTIMATION DU

RISQUE CLINIQUE DE LA PATIENTE COMME OUTIL D'AIDE A LA DECISION EN CONSULTATION OU EN RCP ?

ILLUSTRATION PAR UN CAS FICTIF : Patiente de 45 ans (détection par palpation), non ménopausée, tumeur RH+/HER2-, pT2N1 (T : 33 mm ; 2 N+), grade 2 ; Ki 67 positif -> bénéfice attendu d'une chimiothérapie à base de Taxane sous 10 ans d'hormonothérapie : -6.9 % IC95 [- 5.1 % -8.5 %] sur la mortalité globale à 10 ans, passant de 76 % de survie globale à 83 % à 10 ans (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>). Les tailles d'effet des chimiothérapies et de l'hormonothérapie sont tirées des méta-analyses du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group publiées en 2011 et 2012

Réponse de l'expert : *Cet algorithme permet d'argumenter le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie chez les patientes qui relèvent d'une indication de chimiothérapie (dans cet exemple indication formelle sur statut non ménopausée, taille N+, grade 2 avec Ki élevé) et est assez facilement compréhensible par les patientes. Personnellement je ne l'utilise pas en RCP mais parfois en consultation. Je ne me base pas dessus de façon exclusive pour prendre une décision thérapeutique (pas d'index mitotique, Ki élevé si supérieur à 10 % seulement).*

Q5 Selon vous, quelle serait la population d'analyse semblant la plus pertinente pour répondre à la question posée de l'utilité clinique et de la sécurité oncologique des décisions médicales prises sur la base d'une signature ?

Réponse de l'expert :

S'il est plus habituel de rencontrer la population d'analyse « en intention de traiter » dans les études répondant à la question de la preuve de l'efficacité d'un nouveau protocole de chimiothérapie ; ici l'intérêt des études sur les signatures repose en grande partie sur la question de leur utilité clinique appréhendée au travers des décisions de désintensification thérapeutique prises sur la base du résultat d'un nouveau test et de la perte de chance oncologique jugée acceptable par rapport aux résultats de la stratégie habituelle. C'est ainsi que dans les études évaluant l'intérêt des signatures génomiques, les protocoles de chimiothérapie utilisés par les investigateurs sont des thérapeutiques déjà préconisées et validées par des essais d'efficacité plus anciens. La question qui concerne cette évaluation est plutôt de savoir si une stratégie reposant sur des traitements reconnus comme efficaces peut être omise en toute sécurité. Cette perte de chances potentielles ne peut être quantifiée que chez des patientes compliantes à la décision du test et au traitement alloué par le test. Pour ces raisons, la population d'analyse préconisée en priorité pour quantifier cette perte oncologique et l'interpréter sur un versant « sécurité » devrait être (et dans ce cadre précis seulement), « en traitement reçu » (dite en per protocole).

Q6 Selon vous, que faudrait-il penser d'un seuil de décision d'un test établi préalablement sur la base de données rétrospectives pour pouvoir décider de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ? Que pensez-vous de la fiabilité de ce type de seuil en l'absence d'analyses comparatives robustes produites dans

le cadre d'un essai randomisé de confirmation comme TAILORx ou RxPONDER ?

Réponse de l'expert :

Les changements successifs de seuil du test Oncotype Dx pour décider de la chimiothérapie posent la problématique de leur fiabilité initiale issue des données rétrospectives préliminaires et relativement anciennes (RS > 31 puis RS > 26 puis RS > 16 si non ménopausée N0 [TAILORx] puis plus aucun seuil acceptable si non ménopausée N+ [RxPONDER]). Il serait possible d'explorer ce rationnel en le confrontant aux données de MINDACT chez les patientes à risque génomique élevé (G-High) par exemple en veillant à bien utiliser les analyses les moins à risque de biais et les plus transposables à la pratique actuelle (tumeur luminale) car cet essai présente des limites liées à son ancienneté.

Q7 Auriez-vous d'autres éléments à nous faire part concernant notamment les thèmes abordés ci-dessus ?

Réponse de l'expert : pas de commentaire supplémentaire

Annexe 7. Compte rendu de l'audition d'expert du 5 avril 2023

Type de réunion : Audition du Pr André Fabrice (Oncologue médical, Institut Gustave Roussy) par visioconférence

Audition individuelle d'un expert identifié par le comité de validation des déclarations d'intérêt de la HAS comme étant en situation à risque de conflit d'intérêt intellectuel mais dont la consultation a été justifiée par des travaux portant spécifiquement sur les signatures génomiques et les aspects méthodologiques des études rencontrées.

Date : 05 avril 2023

Préambule de l'expert :

Selon l'expert, il existerait trois « doctrines » parmi les oncologues concernant leur rapport aux signatures génomiques : 1/ ceux qui souhaitent n'utiliser qu'une signature qui a fait l'objet d'un essai randomisé (Oncotype Dx, Mammaprint) 2/ ceux qui acceptent d'utiliser toutes signatures même celles ayant été exclusivement validés à ce jour sur des échantillons limités de tumeurs de manière rétrospective (Prosigna, Endopredict) 3/ ceux qui ne souhaitent pas ou peu utiliser une signature et préfèrent s'appuyer sur les critères clinico-pathologiques (CCP).

Selon l'expert, une décision basée sur un test unique comme une signature permettrait de simplifier ces décisions de chimiothérapie adjuvante (CTA) sur le terrain (en particulier dans les services où les oncologues auraient une activité plus polyvalente, c'est-à-dire les moins expérimentés) et de faciliter la décision médicale partagée ultérieure avec les patientes. Selon lui, une signature aurait vocation à faciliter et harmoniser la pratique actuelle par rapport aux multiples CCP.

Quelles signatures génomiques utiliser ?

L'expert a souhaité rappeler que l'enjeu principal sur ce dossier est de garantir, du point de vue de la santé publique, que l'utilisation des signatures soit assurée avec prudence et sans surmortalité liée à l'abstention inappropriée de CTA. C'est pour cette raison qu'il privilégie à titre personnel, l'utilisation des signatures génomiques dites de 1^{ère} génération (Oncotype Dx, Mammaprint), seules ayant fait l'objet d'un essai randomisé testant la désintensification thérapeutique avec le plus haut niveau de preuve. Selon lui, une signature de 2^{ème} génération ne devrait pas à ce stade être utilisée en préménopause en raison de l'impossibilité d'abaisser les seuils fixés avec ces tests pour désescalader la CTA en sécurité (à l'instar du test Oncotype Dx par exemple).

Périmétrage de la population cible des signatures

Pour simplifier la décision de réaliser ou non une signature, les critères d'éligibilité de la population cible, selon l'expert, pourrait s'en tenir à ceux des patientes incluses dans les essais randomisés, avec toutefois quelques restrictions de prudence (grade 3 ou pT2 > 3cm/pT3 à exclure), et sans prendre particulièrement en compte à ce stade le statut des récepteurs à la progestérone (RP)⁷ et la valeur du ki67. L'expert précise toutefois que sa vision personnelle non restrictive concernant la population cible, n'est pas partagée par l'ensemble des oncologues. Cependant, toute restriction de la population éligible à une signature, aussi importante qu'elle soit, aurait selon lui un impact marginal en matière de surcoût (eu égard au coût global de la maladie et aux dépenses liées à l'utilisation des nouvelles

⁷ Un statut RP+ dans les études américaines peut être reclassé RP- en France (système européen) en raison d'un seuil de positivité différent (critère de positivité : RP > 1% aux USA ou RP > 10% en Europe)

thérapies). En outre, selon l'expert, la définition d'une population cible plus spécifique entraînerait une complexité dans la prise en charge existante.

L'expert a néanmoins donné sa position sur l'indication des signatures dans trois situations cliniques différentes :

- L'expert considère que la **population en préménopause de statut N+** ne devrait pas à ce stade constituer une indication de signature. Un statut N1mic en préménopause devrait également pousser à la prudence dans l'attente des résultats finaux de RxPONDER. Concernant les patientes en « préménopause », l'expert a informé le service de l'existence de données pronostiques récentes provenant de l'Institut Curie (référence non donnée) et de l'intérêt de la cohorte CANTO promue par UNICANCER et dont il est le coordonnateur. Selon l'expert, des données pronostiques préliminaires seraient à ce stade rassurantes en population préménopausée sous hormonothérapie (HT) seule dont la désescalade aurait été guidée par une signature (données très préliminaires et non publiées).
- L'expert considère qu'en population **en préménopause de statut N0**, l'objectif des signatures génomiques serait de confirmer un pronostic favorable chez des patientes déjà à faible risque clinique sur les CCP. Avec cet objectif d'utilisation (sur le modèle américain), la valeur ajoutée recherchée d'une signature concerne les cas concordants entre un risque clinique et génomique favorable chez une patiente en vue de s'abstenir en toute confiance d'une CTA. Il n'est pas favorable à une restriction d'utilisation des signatures génomiques en population préménopausée N0 en dépit du faisceau de données présentées en faveur d'un maintien probable d'efficacité de la CTA chez les patientes ayant un score génomique pourtant favorable. Selon l'expert, si les signatures devaient être utilisées dans cette situation clinique au vu de la conservation de l'efficacité de la CTA, cette utilisation resterait **exclusivement pronostique et réservée au seul test Oncotype Dx**. En préménopause N0, un score génomique $RS \leq 15$ avec Oncotype Dx permettrait de conforter le clinicien ne pas administrer une CTA sur la base d'un pronostic favorable. Toutefois, cet aspect exclusivement pronostique ne serait plus valable chez les patientes de statut N1 chez qui selon lui il ne faudrait plus faire le test. L'expert reconnaît que l'impact sur la santé publique d'une telle utilisation d'Oncotype Dx en population N0 (déjà à faible risque) sera probablement limité dans le contexte de la pratique française (impact sur la modification de prescription de CTA) mais que faciliter la démarche de décision et rassurer tant les patientes que les professionnels de santé concernés sont aussi des objectifs à prendre en considération.
- Chez les **femmes postménopausées de plus de 70 ans**, l'expert n'est pas opposé au fait de dire que l'utilité clinique des signatures n'est pas démontrée dans cette sous population, en l'absence de données spécifiques et/ou consolidées en population âgée (le bénéfice de la CTA restant globalement marginal sur les tumeurs RH+/HER2-). Chez ces patientes, l'objectif d'une signature serait, en cas de score génomique défavorable et de risque clinique jugé préalablement suffisamment élevé, de confirmer une décision de CTA ; ces femmes âgées recevant en pratique rarement de la CTA en raison de la tolérance au traitement, des autres risques en compétition et des comorbidités existantes. Élément de preuve indirecte existante, les seules données comparatives randomisées disponibles chez ces patientes de 70 ans et plus n'ont pas été concluantes sur l'utilité clinique du test (pour une signature toutefois non commercialisée, le grade génomique, mais de développement similaire aux autres) (cf. essai multicentrique de phase 3 dans cette même population âgée (abstract de congrès) ; ASTER 70s promue par UNICANCER [PHRC 2011 ; 61 centres français, 12 centres belges) ; sous réserves selon l'expert de connaître le taux de compliance à un protocole complet de CTA [note du service : *le taux de compliance (sans autres précisions sur la dose cumulée réellement reçue par les*

patientes) serait de 80 % dans le bras CTA⁸; ce qui est semblable à ce qui est observé habituellement dans les autres études évaluant une signature]. Dans les essais concernant les signatures commercialisées, les données pertinentes pour cette tranche d'âge n'ont soit pas été produites (exclusion si score génomique défavorable $RS \geq 26$; RxPONDER) soit non pas été spécifiquement rapportées dans la publication (TAILORx, MINDACT).

Au total, la population cible pourrait être constituée selon l'expert de tous les profils de patientes préménopausées N0 de l'essai TAILORx si $T < 3\text{cm}$ et de tous les profils de patientes postménopausées des essais TAILORx et RxPONDER N0-1 si $T < 3\text{cm}$, exception faite également des tumeurs de *grade 3* où la CTA serait systématique et des *grosses tumeurs* car peu explorées dans les essais ($T3$ ou $T2 > 3\text{cm}$) et le recours à un traitement néoadjuvant serait fréquent.

Outils d'aide à la prescription d'une signature : algorithmes et modèles prédictifs

Selon l'expert auditionné, articuler l'utilisation d'une signature avec les CCP et autres modèles de décision classique (PREDICT, Adjuvant !), comme le préconisent certains référentiels régionaux (par exemple SENORIF⁹), lui semble compliqué en dehors de centres spécialisés dans le cancer du sein. Le processus décisionnel de CTA reposerait en général sur le stade TNM (risque clinique) puis sur la génomique tumorale (signature) et enfin sur les autres marqueurs biologiques (RP, Ki67) sur la base d'un empilement du niveau de preuve (du plus élevé au plus faible). La prise en compte du Ki67 dans cette population cible lui semble fragile et sujet au fait qu'il soit réellement quantifié et avec une bonne fiabilité dans le centre concerné. Selon lui, une signature intégrerait la plupart des CCP biologiques, exception faite du grade histo-pronostique.

Selon l'expert, le recours au modèle prédictif estimant le bénéfice attendu de la CTA pour une patiente donnée comme PREDICT serait une perte de temps car les critères pronostiques seraient bien connus et intuitifs pour tout oncologue. Si la validité clinique de l'outil est réelle, son utilité clinique par rapport à la pratique habituelle resterait à démontrer. Il serait moins performant pour les cas extrêmes et rares comme les tumeurs T3 par exemple.

Le seuil de bénéfice au-delà duquel la CTA pourrait devenir une « option à considérer » avec PREDICT n'est pas connu de l'expert. Il considère, qu'aucun oncologue n'aurait la compétence et la légitimité pour répondre à cette question. Cette notion de préférences relèverait de la recherche en science humaine et sociale ou de la santé publique. Toutefois, un agrément général émanant des oncologues fixerait ce seuil de pertinence au-delà de 3% de bénéfice à attendre de la CTA. A contrario des signatures, ces considérations de seuil et de modèle relèveraient selon lui d'une vision britannique de la médecine se focalisant sur le bénéfice collectif d'une intervention (ou « population-based »). La vision américaine reflétée par les essais sur les signatures (TAILORx) mettrait en avant la recherche d'un bénéfice individuel (« patient centric ») en cohérence avec la culture du « moindre risque et à d'autres aspects d'ordre médico-légaux.

⁸ Congrès SFMPP 2022 - Actualités génomiques dans le cancer du sein – Jean Yves Pierga. https://webconferences.sfmpp.org/2022/ressources/4_44_Jean-Yves/index.html (consulté en octobre 2023)

⁹ Référentiel francilien de pathologie mammaire. SENORIF 2021. CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN <https://www.gustave-rousseau.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>

Ne les utilisant pas ou n'en ayant pas connaissance, l'expert se demande ce que l'introduction de modèles clinico-génomiques sophistiqués (RSClin, BTxchoice...) pourrait apporter à ce stade en termes d'utilité clinique à la prise en charge de ces patientes.

Implications thérapeutiques des résultats des signatures

Selon l'expert, il n'existe pas de preuve sur le bénéfice estimé de la CTA en cas de score génomique défavorable en postménopause ($RS \geq 26$ avec Oncotype Dx par exemple), toutefois la décision de traiter ces patientes par CTA serait basée sur la méta-analyse [de 2012] montrant un bénéfice de la CTA chez les patientes de plus 50 ans. Selon l'expert, le bénéfice de la CTA en cas de $RS \geq 26$ serait donc « fortement probable » sur ces éléments indirects. Selon l'expert, en préménopause N0, l'hormonothérapie seule n'est pas suffisante comme thérapeutique en cas de $RS \geq 16$ et cela devrait faire recourir à l'ajout d'une CTA. Chez ces patientes, la substitution de la CTA par un blocage ovarien reste en l'état actuel des connaissances, une déviation des pratiques qui ne devrait pas avoir cours ; d'autant que le blocage ovarien ne semble pas selon lui être mieux toléré et moins toxique que la CTA sur le long terme.

Annexe 8. Compte rendu de l'audition groupée de deux experts du 02 mai 2023

Type de réunion : Audition des deux premiers experts par visioconférence.

Dr FITENI Frédéric, oncologue médical

Dr MAC GROGAN Gaëtan, anatomopathologiste

Date : 02 mai 2023

REFLEXIONS PRELIMINAIRES

Q1 Auriez-vous des commentaires préliminaires à faire concernant la prescription et l'utilisation en pratique des signatures depuis leur inscription au RIHN ?

Auriez-vous des commentaires sur la structure et votre degré d'appropriation du projet de rapport à ce stade ?

Commentaires divers des experts :

Le degré de compréhension du projet de rapport peut être perçu comme perfectible pour celui qui n'aurait pas suffisamment de connaissance méthodologique relative à l'évaluation de tests pronostiques et prédictifs.

Selon l'expert oncologue, il est important de privilégier l'utilisation des signatures ayant fait l'objet d'études avec le meilleur niveau de preuve.

L'expert oncologue indique, qu'au niveau de sa pratique, il n'y aurait pas eu de modifications importantes en matière de volume de tests ou de populations testées autour de lui depuis la publication du premier rapport en 2019 ; ce qui respecterait les référentiels de bonne pratique régionaux.

Les deux experts soulignent que le seuil diagnostique de cellules tumorales RH+ d'une tumeur hormonosensible est $\geq 10\%$ en France et en Europe en immunohistochimie (IHC).

Selon l'expert oncologue, la controverse chez les professionnels touchant à la population cible des signatures relèverait du maintien de la divergence au sein de la communauté des oncologues entre ceux : I/ qui acceptent de reprendre indépendamment du risque clinique (ou clinico-pathologique) préalable les critères d'inclusion des essais dans leur ensemble, patientes pT1-T2 N0-1 pour prescrire une signature (à l'instar du contexte américain) II/ ceux qui partent plutôt du besoin de terrain des professionnels, c'est-à-dire qui se limitent à une sous-population de patientes des études existantes pour laquelle le risque clinique préalable ne serait pas perçu comme suffisamment informatif (risque intermédiaire) pour prendre la décision de CTA en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette prescription serait alors soit indépendante (en 1 temps) soit guidée (en 2 temps) par le risque clinique préalable de la patiente en fonction de l'habitude du professionnel.

Selon les experts, une signature ne devrait pas être utilisée de manière systématique et élargie pour pallier la « surcharge de travail » d'un centre (en sous-effectif) ou l'absence d'une unité d'onco-sénologie dédiée au sein de centres périphériques ou polyvalents. Enfin, les experts considèrent qu'il est nécessaire de disposer des dernières études de bonne qualité méthodologique évaluant sur une même tumeur, la concordance entre les différentes signatures.

CLARTE ET COHERENCE SCIENTIFIQUE DE L'ARGUMENTAIRE

Q2 Les publications, les résultats et les analyses qui vous ont été présentés dans ce rapport provisoire vous paraissent-ils suffisants et bien à jour pour argumenter les projets de propositions concernant la population cible dans les trois situations cliniques préalablement identifiées ? (préménopause N0 ; préménopause N1 ; postménopause N0-1). Si certaines questions ou éléments importants vous paraissaient manquants, quels seraient-ils ? Le cas échéant, pourriez-vous argumenter vos suggestions ?

Commentaires des experts :

Au même titre que le précédent rapport, le document provisoire adressé aux experts est jugé de grande qualité. Il est néanmoins selon eux très technique et un rappel méthodologique et lexicale succinct en introduction pourrait être nécessaire (notion de test prédictif ou pronostique et d'utilité clinique) pour expliciter les difficultés de ce domaine d'évaluation. Au-delà des schémas d'étude, les experts considèrent nécessaires de préciser la question à laquelle a tenté de répondre chacun des essais et de la comparer à l'usage et au besoin en France de ceux qui attendent de la signature une information complémentaire dans une sous population en zone grise (risque intermédiaire). Cette précision permettrait peut-être de clarifier les incompréhensions parmi certains acteurs extérieurs. Concernant les trois sous-populations proposées faisant l'objet des analyses dans ce rapport, les experts considèrent qu'elles sont pertinentes (préménopause N1, préménopause N0, postménopause N0-1). Au sein de celles-ci les patientes en situation de doute vis-à-vis d'une décision de CTA seraient à privilégier.

Q3 Avez-vous des remarques sur les designs des 3 études retenues avec les signatures de 1ère génération (RxPONDER, TAILORx, MINDACT) ? Avez-vous des commentaires sur la sélection des études et notamment sur le fait que les études monobras n'ont pas été retenues avec Endopredict et sur l'absence d'étude prospective identifiée à ce stade avec Prosigna ?

Commentaires des experts :

Les choix de ne pas retenir les études monobras avec Endopredict et l'absence d'identification d'étude prospective avec Prosigna sont approuvés par les experts. Les

différences de schéma d'étude entre les trois essais randomisés n'appellent pas de commentaires des experts.

DISCUSSION AUTOUR DE LA POPULATION CIBLE 2019

Q4 En 2019, la HAS a défini une population d'intérêt potentielle pour les signatures génomiques, il s'agit des cancers « pT1c-T2 pN0-1m de grade 2 (de préférence canalaire), sans discordance clinico-pathologique majeure et sans indication préalable de CTA basée sur des critères tels que l'âge jeune et/ou la présence d'embolies lympho-vasculaire (LV) ».

Selon vous, ce périmètre devrait-il évoluer en 2023 au vu des résultats présentées dans le rapport provisoire ? si oui pourquoi et comment ?

Commentaires des experts :

Par rapport à 2019, les experts sont d'avis de retirer la présence d'embolies LV dans le périmètre de la population définie en 2023 (car ce n'est pas un critère décisif de CTA). L'expert anatomopathologiste conseille de conserver les tumeurs lobulaires (15 % des tumeurs), micro-papillaires (très rares) et mucineuses avec les tumeurs canalaire (les plus fréquentes) dans la population cible RH+/HER2-. Les autres types histologiques sont connus pour être de très bon pronostic.

STRATEGIE DECISIONNELLE POUR PRESCRIRE UNE SIGNATURE ?

Q5 Que pensez-vous de la stratégie en deux temps préconisée par le référentiel régional français actualisé récemment émanant du SENORIF (IGR/CURIE/APHP) qui propose de ne pas prescrire de signature si le risque clinique est trop faible (pT1 grade 1 N0) ou trop élevé sur la base des CCP et de recourir à un outil d'estimation standardisée du bénéfice de la CTA en cas d'incertitude avérée avant de prescrire une signature (comme le modèle prédictif on line PREDICT) ?

En cas d'utilisation de PREDICT, que pensez-vous de la baisse du seuil par le référentiel francilien pour considérer potentiellement une CTA : bénéfice à 10 ans ≥ 3 % (admis à l'origine) vs bénéfice ≥ 2 % (référentiel francilien) ?

Commentaires des experts :

Sur le modèle du référentiel francilien SENORIF (IGR/CURIE/APHP), la stratégie en deux temps pour décider de prescrire une signature est, selon les experts, celle suivie également dans le référentiel d'Occitanie (mis à jour en 2022) et celle qui serait suivie dans la pratique au sein des RCP.

L'outil PREDICT peut être utilisé dans la pratique en France mais n'est pas un outil à ce jour formellement préconisé pour aider à la décision de CTA. Selon cet estimateur en ligne, l'abaissement de la borne inférieure de 3 % (seuil d'origine) passant à 2 %

(seuil du SENORIF) portant sur le bénéfice de survie globale à 10 ans avec la CTA pour identifier la « zone grise » est méconnue des experts qui n'ont pas connaissance du rationnel pouvant la justifier.

Pensant notamment aux professionnels les moins au fait de l'actualité récente des signatures (service polyvalent d'oncologie non spécialisé en onco-sénologie, oncologues les plus jeunes), l'idée d'établir une « check list » avant prescription d'une signature génomique pourrait aider à rationaliser cette utilisation. Un outil de standardisation comme PREDICT pourrait également aider à mieux cibler le profil de risque des patientes en « zone grise » chez les professionnels les moins expérimentés.

ARTICULATION DES SIGNATURES AVEC LES AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES NON GENOMIQUES

Q6 Certains oncologues pensent que les recommandations régionales ci-dessus (cf. SENORIF) sont destinées à des centres experts et complexifient la clarté de la prise en charge pour les centres non spécialisés dans le cancer du sein par rapport au recours quasi systématique à une signature pour tout stade 1-2. Qu'en pensez-vous ?

Quelle devrait être la place du Ki67 notamment, mais aussi de l'index mitotique, des récepteurs à la progestérone (RP) et des emboles LV dans la décision de faire ou non une signature mais aussi concernant l'interprétation d'un score génomique si celui-ci est demandé ? L'intégration et le remplacement du ki67 et du grade par le score génomique est-il envisageable ? La réalisation de ces marqueurs en IHC dans les centres polyvalents pose-t-il problème ?

Quel devrait être l'objectif d'utilisation prioritaire des signatures ? : I/ désescalade CTA des profils à haut risque clinique (discordance recherchée) II/ confirmation d'une abstention CTA pour les profils à bas risque clinique (concordance recherchée)

Commentaires des experts :

Selon l'expert anatomopathologiste, le Ki67 est un marqueur peu reproductible entre les valeurs 10 et 30 %. Des marqueurs tels que le Ki67, l'index mitotique et les RP sont des compléments au grade histo-pronostique et seraient, selon l'oncologue, de bon pronostic en cas de Ki67 < 20 % et/ou d'index mitotique 1 et/ou de RP > 20 %. Cette situation est en faveur d'une décision d'abstention de la CTA sans qu'aucune signature ne soit nécessaire. À contrario, pour un marqueur Ki67 compris entre 20 et 30 % ou un index mitotique de 2 (zone intermédiaire), il existe une incertitude qui pourrait faire recourir à la prescription d'une signature.

Concernant la réalisation de ces marqueurs en IHC dans les laboratoires et les centres polyvalents, les experts indiquent que le cancer du sein étant une pathologie

relativement fréquente, tous ces établissements ont l'habitude de recevoir régulièrement ce type de tumeurs à analyser en anatomopathologie.

Concernant les deux situations distinctes d'utilisation des signatures (recherche d'une confirmation en rapport avec une concordance clinico- génomique ou bien d'un ajustement en rapport avec une discordance entre la clinique et la génomique), les experts sont d'accord et n'ont pas de commentaires à faire sur ce point.

SITUATION CLINIQUE 1 : PREMENOPAUSE N1/N1mic (ou âge de moins de 50 ans)

- Q7** Que pensez-vous de continuer à ne pas proposer les 4 signatures en préménopause N1 sur le modèle de l'ASCO 2022 du fait du maintien continu de l'efficacité et du bénéfice de la CTA en cas de génomique favorable en intention de traiter ? ESSAI RxPONDER : SSMi : HR : 0.64 p=0.004 ; bénéfice à 5 ans : Δ -4.9 % en faveur de la CTA ; si RS 0-13 HR : 0.49 p<0.05 ; si RS 14-25 HR : 0.63 p <0.05 ; si RS 0 -10 post hoc : HR : 0.47 (SSMD : HR : 0.66 p<0.05 ; bénéfice à 5 ans Δ : -2.5 %). Que pensez-vous de proposer une restriction en préménopause des statuts micrométastatiques (pN1mic) par rapport à 2019 dans l'attente des analyses finales de RxPONDER ? SSMi : HR post hoc (médiane : 6.1 ans) : 0.44 [0.18 - 1.08] ; Δ : -7.3 % à 5 ans en faveur de la CTA (n= 206 ; 22 évènements)

Commentaires des experts :

Les experts sont en accord avec les propositions qui leur sont soumises : maintien de l'exclusion de la population cible par rapport à 2019 des patientes préménopausées pN1 (considérant qu'il existe un risque de perte de chances en cas de décision de CTA guidée par Oncotype Dx et de Mammaprint) et restriction des patientes préménopausées N1mic dans l'attente des résultats finaux et consolidés de RxPONDER au vu des résultats intermédiaires. Ils n'ont pas de remarques complémentaires à formuler.

SITUATION 2 : PREMENOPAUSE N0 (ou âge de moins de 50 ans)

- Q8** Que pensez-vous des problématiques rencontrées chez les patientes préménopausées N0 avec Oncotype Dx (TAILORx) et Mammaprint (MINDACT) ?
- Quelles seraient les implications en termes d'évolution du périmètre de la population cible par rapport à 2019 ?
- Doit-on faire une distinction entre les patientes à bas et haut risque clinique (selon Adjuvant !) ou doit-on simplifier le message en excluant à ce stade cette population sensible de la cible des signatures dans l'attente de données complémentaires ?

Éléments de preuves directes et indirectes en faveur du maintien de l'efficacité de la CTA en dépit d'une génomique favorable en préménopause N0 avec Oncotype Dx (tests non prédictifs à ce stade) : II/ maintien de cette efficacité si N1 (RS 0-25 ; RXPONDER) II/ maintien de l'efficacité si N0 (RS 11-25 ; TAILORx) HR: 1.36 (0.73) en faveur de la CTA ($p < 0.05$), moins de 50 ans HR post hoc : 1.51 (0.66) en faveur de la CTA ($p < 0.05$) III/ pas de données rapportées en analyse per protocole (APP) alors que non compliance à la CTA de 18 % IV/ seuil de décision non consensuel pour les mêmes résultats entre les référentiels français : hétérogénéité de la prise en charge ? (SENORIF 2021 : $RS \leq 10$; ASCO/OCCITANIE 2022 : $RS \leq 15$ pour abstention de CTA, RCP pour discussion si RS 16 à 25) V/ Que se passe-t-il en termes de traitement si RS 16-25 ? Nouvel essai OFFSET en population préménopausée N0 et à haut risque clinique (RS 16-25) serait en cours d'élaboration (questionnement en suspend) VI/ si décision basée sur la capacité pronostique du test en cas de RS 0-15 : concordance à 81 à 85 % des patientes qui sont à bas risque clinique selon Adjuvant ! et seulement $n=249$ patientes (6 métastases) étaient à haut risque clinique (faible applicabilité et fragilité des résultats en cas de haut risque clinique) VII/ fiabilité des résultats si RS 11-15 : déséquilibre post randomisation entre les groupes sans ($n=439$) et avec CTA ($n=362$) laissant penser à des exclusions post randomisation dans le groupe sous CTA ? VIII/ Maintien de l'efficacité et du bénéfice de la CTA en dépit d'une génomique favorable avec Mammaprint (MINDACT : survie sans métastase à distance (SSMD) : HR 0.54 [0.30 – 0.98] $p < 0.05$; Δ : -2.6 % à 5 ans et -5.0 % à 8 ans en ITT en faveur de la CTA ; Δ -5.4 % ITT et Δ : -7.7 % en PP sur la survie globale à 10 ans en faveur de la CTA)

Commentaires des experts :

Concernant la décision de CTA en général, les experts considèrent que des données en faveur d'un maintien de l'efficacité de la CTA dans ces études en dépit d'un pronostic génomique favorable ne sont pas de nature à remettre en cause la pratique actuelle qui ne recourait pas à un score génomique. Ainsi, des patientes préménopausées de bon pronostic peuvent ne pas avoir en pratique de bénéfice individuel à recevoir un traitement validé et efficace comme la CTA ; cette décision de traiter ou de ne pas traiter une patiente par CTA en général sort donc du périmètre de cette évaluation. Cette décision thérapeutique appartient aux oncologues des RCP qui se fondent à la fois sur le risque clinique des patientes (pronostic individuel) et l'hormono-sensibilité attendue de la tumeur.

Au vu des éléments présentés, les données rapportées de TAILORx en population préménopausée N0 ne permettent pas de démontrer l'utilité clinique des signatures indépendamment du risque clinique préalable des patientes ; car ces données de TAILORx restent en faveur d'une efficacité conservée de la CTA en dépit d'un score génomique favorable. En l'attente de données de sécurité complémentaires, le risque de perte de chances avec une signature de 1ère génération chez les patientes préménopausées N0 classées à haut risque clinique de TAILORx mais laissées sous HT seule en raison d'un score génomique favorable pourrait être similaire à celui des patientes à haut risque clinique de RxPONDER (statut N1).

Une utilisation d'Oncotype Dx en tant qu'outil pronostique permettant d'orienter la décision d'abstention de CTA comparativement au pronostic (risque clinique) établi sur

la base des CCP conventionnels n'était pas l'objet de cette étude ; ce qui ne permet pas d'évaluer clairement son utilité clinique dans ce contexte.

Selon l'algorithme pronostique Adjuvant ! (cf. Clin-haut ou Clin-Bas¹⁰), un risque « intermédiaire » de récurrence comprendrait en fait deux catégories pronostiques bien distinctes en son sein : les patientes à risque intermédiaire « bas » (bas risque clinique selon Adjuvant ! ; par exemple tumeur pT1c N0 grade 2) et celles à risque intermédiaire « haut » (cad à haut risque clinique selon Adjuvant ! ; par exemple tumeur pT2 N0 grade 2).

Selon les experts, au vu de la complexité des éléments observés dans cette situation clinique¹¹ et si une simplification du message à destination des professionnels devait être envisagée, la décision d'abstention de la CTA serait alors prise sur la base exclusive des CCP conventionnels (en fonction du risque intermédiaire « bas » ou « haut ») et ce dans l'attente de nouvelles données rassurantes dans cette sous population. Une meilleure compréhension des mécanismes hormonaux expliquant la différence d'efficacité de la CTA selon le statut ménopausique est également nécessaire. Selon l'oncologue, ces réflexions autour de l'exclusion éventuelle des patientes en préménopause N0 de la population cible seraient actuellement à l'encontre des référentiels existants.

SITUATION CLINIQUE 3 : POSTMENOPAUSE N0-1

Q9 Que pensez-vous des problématiques rencontrées en population postménopause en général ? Quelles seraient les implications en termes d'évolution du périmètre de population cible par rapport à 2019 ?

I/ Patientes N0 (TAILORx) : SSMi : HR : 0.99 (p>0.05) en ITT mais absence APP rapportée (non compliance à la CTA proche de 20 %). Patientes N1 (RxPONDER) : SSMi : HR 1.02 p=0.89 en ITT ; APP rapportée et rassurante à ce stade (HR : 0.97 p=0.81 ; 60 % des événements). Résultats de l'analyse finale en attente. Patientes N0-1 (MINDACT) SSMD : HR 0.82 (p>0.05) en ITT ; critère principal (SSMi) et APP non rapportés.

II/ Absence d'interaction démontrée à ce stade entre le score génomique (RS 0-25) et l'efficacité de la CTA en postménopause (HR 1.01 ; p=0.48) : test non prédictif à ce stade.

III/ Les trois essais sont à risque élevé de biais (selon l'algorithme du RoB 2) dans le sens d'une dilution de l'effet observé en ITT par rapport à l'effet réel chez les patientes compliantes au résultat du test (non compliance, attrition, résultats prévus mais non rapportés). Estimation plus fragile de la perte de chance

¹⁰ Clin-Haut : si la mortalité spécifique par un cancer du sein sous HT seule est supérieure à 8% à 10 ans

¹¹ Faisceaux d'éléments en faveur d'une efficacité conservée de la CTA, seuils non consensuels de désescalade entre les référentiels régionaux français, besoin de standardisation de l'estimation du risque clinique préalable dans les centres polyvalents, utilité contestable des signatures chez les patientes à bas risque clinique (ou intermédiaire bas), sécurité de la décision chez les patientes à haut risque clinique (intermédiaire haut), prise en charge optimale inconnue pour une patiente RS 16-25 de haut risque ou RS 21-25 à bas risque clinique (essai OFSET à venir)...

applicable aux patientes compliantes des essais (respect des conditions préalables à une désescalade et des préférences thérapeutiques avant toute signature)

Commentaires des experts :

Selon les experts, les essais portant sur les signatures n'ont pas non plus pour vocation de remettre en cause l'intérêt validé et l'efficacité de la CTA en postménopause.

Les patientes en post ménopause de ces essais avaient probablement une motivation différente par rapport à celles des essais thérapeutiques ayant validé par le passé l'efficacité de la CTA. En effet, l'objectif annoncé aux patientes était de démontrer l'intérêt d'une signature pour décider d'une abstention de CTA, et non de valider l'efficacité d'un nouveau protocole. Celles incluses dans le bras CTA avaient de ce fait un faible taux de compliance à la CTA ($\approx 80\%$).

À ce stade, le test Oncotype Dx n'a pas démontré son caractère prédictif d'efficacité concernant la CTA en postménopause au regard de l'absence de randomisation des patientes ayant un score génomique défavorable ($RS \geq 26$) et des tests d'interaction tous non statistiquement significatifs.

Toutefois, l'efficacité et le bénéfice observés de la CTA ne sont par ailleurs pas démontrés à ce stade chez les patientes ménopausées ayant un $RS \leq 25$; ce qui est à première vue rassurant. La confiance dans ce résultat reste néanmoins relativement fragile¹² eu égard à l'analyse encore intermédiaire dans ce sous-groupe, au risque élevé de biais des essais allant probablement dans le sens d'une dilution d'effet due à l'analyse en intention de traiter comparée à une analyse en per protocole (analyse la plus pertinente) qui est en mesure d'apprécier l'effet de la CTA chez les patientes compliantes. Les analyses n'ont donc pas été systématiquement rapportées en per protocole.

Q10 Que pensez-vous de la restriction d'utilisation des signatures au-delà de 70 ans en l'état de la littérature ? Efficacité globalement marginale si tumeur RH+/HER2- ; question clinique apparemment différente pour cette population : confirmation d'une intensification thérapeutique en cas de génomique défavorable, recommandations onco-gériatriques EUSOMA/SIOG statuent sur des « preuves insuffisantes » des signatures dans cette sous population, peu de patientes incluses dans les essais (0.8 % MINDACT, 4 % TAILORx) ou en attente d'analyse finale pour RxPONDER (n=581 ; 11.6 %) et absence d'analyse rapportée dans ce sous-groupe de plus de 70 ans, élément indirect en rapport avec l'absence d'utilité démontrée d'une signature génomique de développement similaire aux autres dans le cancer du sein RH+/HER2- (Genomic Grade Index) dans le cadre de l'essai multicentrique français ASTER 70 (n= 1089 ; UNICANCER ; PHRC 2011 ; analyse finale à un suivi médian de 6 ans)

Commentaires des experts :

¹² Non compliance et refus de la CTA élevés, sorties précoces élevées ou non rapportées

Selon l'expert oncologue, l'argumentaire du projet de rapport permettrait de soutenir en effet la proposition de restreindre la population cible aux patientes postménopausées de moins de 70 ans.

Q11 En vue d'améliorer la compliance thérapeutique des patientes en post ménopause vis-à-vis du résultat d'une signature, que pensez-vous d'une décision de signature en plusieurs étapes au sein de cette population cible ?

1. TROIS CONDITIONS PREALABLES A REMPLIR : DESESCALADE A CONSIDERER ?

CTA option réellement à considérer ? (C-Haut Adjuvant ! / PREDICT UK « bénéfice intermédiaire »), protocole optimal de CTA ? (3^{ème} génération), traitement par CTA acceptable si décision médicale partagée ? (préférences de la patiente, état général suffisant pour l'oncologue)

2. CRITERES D'EXCLUSION : SECURITE ?

Si stade 3 ou grade 3 ou pT3 ou indication CT néoadjuvante ou pN1 (3 GG+) ? ou PREDICT UK > 5 % de bénéfice

3. CRITERES ELIGIBILITE : PERTINENCE ?

Moins de 70 ans ? ; haut risque clinique, histologie canalaire (lobulaire ?) ; RE > 10 % ; Ki67 en zone grise (entre 5 % et 30 %) ?

Si N0 : grade 2 -> pT2 (population 2019)

Si N1m/N1 : grade 2 -> pT1C-2 (population 2019 avec extension à une population N1 en 2023)

Si N1 : grade 1 -> pT2 (nouvelle population 2023).

Commentaires des experts :

En raison du taux de refus de la CTA dans les essais (faible compliance), les experts sont d'accord avec la démarche de réserver la signature à des patientes susceptibles d'être compliantes et de recevoir une CTA en pratique dans le cadre d'un protocole thérapeutique optimal de 3^{ème} génération.

Les experts suggèrent de ne pas retenir la présence de 3 ganglions envahis comme critère d'exclusion (respect de la population de RxPONDER). Les autres marqueurs biologiques (Ki67¹³ ou index mitotique) ne seraient pas non plus pertinents à ce stade car ils sont utilisés en combinaison avec les autres pour décider d'une signature dans le cadre d'une discussion collégiale.

Les experts sont d'accord avec les autres critères d'exclusion et d'éligibilité proposés en postménopause.

¹³ La zone grise du Ki67 serait en fait comprise entre 10% et 30% selon l'expert en anatomopathologie plutôt qu'entre 5% et 30% comme proposée initialement dans la suggestion

Q12 Que pensez-vous des nouvelles hétérogénéités de pratiques induites par les signatures ? discordance décisionnelle entre signatures, signature avec ou sans facteurs cliniques associés (1^{ère} génération vs 2^{ème} génération), modèles clinico-génomiques différents entre signatures 2^{ème} génération, divergences sur les indications de signatures et les seuils de décision (pour Oncotype Dx) entre référentiels, divergence sur les objectifs d'utilisation entre oncologues pour une même signature (confirmer une abstention si faible risque clinique, corriger une décision préalable si haut risque clinique, trancher en cas de situation intermédiaire), hétérogénéité nouvelle sur la nature du traitement à administrer chez certaines patientes préménopausées (RS 16-25 : HT seule, blocage ovarien, CTA ?)

Avez-vous connaissance du modèle clinico-génomique RSclin et BTxChoice avec la signature Oncotype Dx ?

Que pensez-vous de la controverse actuelle sur le recours potentiels aux bloqueurs ovariens en plus de l'HT avec Oncotype Dx chez certaines patientes préménopausées ayant une génomique intermédiaire ?

Comment interpréter l'absence de données comparatives d'efficacité et de bénéfice de la CTA au-delà des seuils thérapeutiques ($RS \geq 26$ par exemple) pour la pratique quotidienne sachant le manque d'interaction observé sous ce seuil (test non prédictif à ce stade si RS 0 -25 pour Oncotype Dx) ?

Etes-vous d'accord avec le fait que dans le cadre de ces essais de désintensification de traitements validés antérieurement (comme la CTA), la population d'analyse des données la plus pertinentes serait celle en analyse per protocole (APP) et non en intention de traiter (ITT) ?

En perspectives, que pensez-vous de l'idée de quantifier la valeur ajoutée de la génomique tumorale au sein d'un modèle clinique de référence comme PREDICT à l'aide de données issues d'un registre français à la fois récentes et fiables et à traitement constant?

Commentaires des experts :

Les experts soulignent qu'il va y avoir une discussion prochainement en congrès français sur l'hétérogénéité des décisions entre oncologues induite par les signatures par rapport aux référentiels actuels.

Les experts consultés ne connaissent pas ou ne font pas appel aux modèles clinico-génomiques sophistiqués tels que RSclin et BTxChoice utilisés avec la signature Oncotype Dx.

Les experts considèrent par ailleurs que l'utilisation de bloqueurs ovariens secondairement à l'utilisation d'Oncotype Dx (si RS 16 -25) n'est basée que sur des hypothèses en l'état actuel de la science et ne devrait pas être préconisée à ce stade.

Conformément aux recommandations, l'expert oncologue prescrit systématiquement une CTA en cas de $RS \geq 26$ (génomique défavorable).

Sur la question de la modalité d'analyse la plus pertinente, les experts confirment que l'analyse en per protocole est bien celle ayant un intérêt tout particulier dans le cadre de ces essais de sécurité et où le caractère prédictif d'un test est évalué.

En perspectives, il serait intéressant de réaliser une étude pronostique basée sur les données d'un registre de grand effectif associé à une collection tumorale sur laquelle il pourrait être comparé les performances des signatures entre elles et par rapport à d'autres facteurs pronostiques bien établis au sein d'un modèle existant (PREDICT).

Annexe 9. Compte rendu de l'audition groupée de quatre experts le 04 mai 2023

Type de réunion : Audition groupée de quatre experts par visioconférence

- Pr LOPEZ Jonathan (biologiste médical)
- Dr VERRIELE Véronique (anatomopathologie)
- Dr TUNON DE LARA (chirurgienne du sein)
- Dr BOHER Jean Marie (méthodologiste en cancérologie)

Date de la consultation : 04 mai 2023

Q1 Auriez-vous des commentaires préliminaires à faire concernant la prescription et l'utilisation en pratique des signatures depuis leur inscription au RIHN ? Auriez-vous des commentaires sur la structure et votre degré d'appropriation du projet de rapport à ce stade ?

Commentaires des experts :

Dans un même centre, les tests de 2^{ème} génération (Prosigna et Endopredict) seraient quelquefois restreints aux patientes N0 alors que les tests de 1^{ère} génération (Onco-type Dx) seraient utilisés en priorité si N1 (et en postménopause). Dans d'autres centres, seule une signature de 2^{ème} génération serait utilisée en N0-1.

L'expert en biologie médical a participé à l'enquête européenne de prescription des signatures PROCURE au niveau national. Les résultats ont montré l'inadéquation entre la prescription de signature et les référentiels existants. Tous les prescripteurs de cette enquête ne connaissaient pas, semble-t-il, les recommandations en vigueur et donc la population cible du RIHN proposée dans le rapport de la HAS en 2019.

Ce qui ressort en préambule, c'est le flou qui s'est installé autour des indications de signatures et leurs justifications notamment accentuées pour les oncologues les moins expérimentés ou travaillant dans des structures d'oncologie plus polyvalentes. Selon les experts, il y aurait un besoin important de clarification et de connaissance basé sur les données actuelles des signatures. Actuellement, les signatures seraient utilisées sur le terrain avant tout pour confirmer une abstention de CTA.

Selon les experts, il existerait également certaines prescriptions peu justifiées même au niveau de certains centres experts (exemple pris d'une signature réalisée récemment pour un cancer du sein chez un homme).

Au niveau des anatomopathologistes, une des difficultés rencontrées sur le terrain est le choix de la tumeur à analyser génomiquement en cas de tumeurs multiples (environ 10 à 15 % de l'activité). En effet, la tumeur la plus petite peut être aussi celle ayant le plus haut grade de prolifération en immunohistochimie. L'expert anatomopathologiste souhaiterait, si cela est possible, que cette information soit recueillie dans les publications.

Au CLCC de Bordeaux, le logiciel en ligne PREDICT est utilisé pour estimer individuellement le risque clinique (c'est-à-dire clinico-pathologique) des patientes en particulier

pour celles ayant un profil en dehors de la population cible du RIHN (décision en deux temps).

La dénomination « carcinome canalaire » dans le rapport provisoire qui a été envoyé aux experts en amont de cette réunion devrait être modifiée en « carcinome infiltrant non spécifique ».

CLARTE ET COHERENCE SCIENTIFIQUE DE L'ARGUMENTAIRE

Q2 Les publications, les résultats et les analyses qui vous ont été présentés dans ce rapport provisoire vous paraissent-ils suffisants et bien à jour pour argumenter les projets de propositions concernant la population cible dans les trois situations cliniques préalablement identifiées ? (préménopause N0 ; préménopause N1 ; postménopause N0-1)

Si certaines questions ou éléments importants vous paraissaient manquants, quels seraient-ils ? Le cas échéant, pourriez-vous argumenter vos suggestions ?

Commentaires des experts :

Il n'y a pas de publications manquantes ou de commentaires particuliers concernant les analyses proposées dans le rapport provisoire qui semble par ailleurs, selon les experts consultés, leur avoir apporté un éclairage nouveau sur l'utilisation des signatures au regard des dernières données des essais randomisés rapportées dans le rapport et dont ils n'avaient pas complètement connaissance.

Q2 Avez-vous des remarques sur les designs des 3 études retenues avec les signatures de 1ère génération (RxPONDER, TAILORx, MINDACT) ? Avez-vous des commentaires sur la sélection des études et notamment sur le fait que les études monobras n'ont pas été retenues avec Endopredict et sur l'absence d'étude prospective identifiée à ce stade avec Prosigna ?

Commentaires des experts :

Selon un expert, l'étude randomisée OPTIMA mise en place au Royaume-Uni avec le test de 2^{ème} génération Prosigna est toujours en cours, il est donc difficile de se prononcer sur cette signature. Il n'y a pas d'autres commentaires concernant la sélection des études dans le rapport provisoire.

DISCUSSION AUTOUR DE LA POPULATION CIBLE 2019

Q3 En 2019, la HAS a défini une population d'intérêt potentielle pour les signatures génomiques, il s'agit des cancers « pT1c-T2 pN0-1m de grade 2 (de préférence

canalaire), sans discordance clinico-pathologique majeure et sans indication préalable de CTA basée sur des critères tels que l'âge jeune et/ou la présence d'emboles lympho-vasculaire (LV) ».

Selon vous, ce périmètre devrait-il évoluer de manière générale en 2023 au vu des résultats présentés dans le rapport provisoire ? si oui pourquoi et comment ?

Commentaires des experts :

L'évolution par rapport à la population cible de 2019 (RIHN) semble aller aujourd'hui vers une extension de son périmètre vers les patientes postménopausées N0-1 avec une limite d'âge à déterminer. Des patientes de plus haut risque clinique (comparativement à la population définie en 2019 par la HAS) pourraient être concernées par les signatures en 2023.

STRATEGIE DECISIONNELLE POUR PRESCRIRE UNE SIGNATURE ?

Q4 **Que pensez-vous de la stratégie en 2 temps préconisée par le référentiel régional français actualisé récemment émanant du SENORIF (IGR/CURIE/APHP) qui propose de ne pas prescrire de signature si le risque clinique est trop faible (pT1 grade 1 N0) ou trop élevé sur la base des CCP et de recourir à un outil d'estimation standardisée du bénéfice de la CTA en cas d'incertitude avérée avant de prescrire une signature (comme le modèle prédictif on line PREDICT) ?**

En cas d'utilisation de PREDICT, que pensez-vous de la baisse du seuil par le référentiel francilien pour considérer potentiellement une CTA : bénéfice à 10 ans $\geq 3\%$ (admis à l'origine) vs bénéfice $\geq 2\%$ (référentiel francilien) ?

Commentaires des experts :

L'expert en méthodologie souligne qu'en cas d'utilisation par un clinicien d'un modèle prédictif estimant le risque de récurrence des patientes pour l'aider à prescrire ou non une signature (PREDICT, Adjuvant !), un outil de ce type devrait être validé et endossé par des organismes professionnels de référence.

Concernant la question du seuil de décision du modèle PREDICT (cf. question), il propose d'explorer les caractéristiques cliniques et tumorales de patientes entre 2% et 3% de bénéfice sur la survie globale à 10 ans avec ce modèle afin d'explorer les conséquences de l'abaissement du seuil « bénéfice intermédiaire » de 3% à 2% si l'on suit le référentiel SENORIF (par rapport au seuil des auteurs d'origine de l'outil et du NICE).

ARTICULATION DES SIGNATURES AVEC LES AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES NON GENOMIQUES

Q5 Certains oncologues pensent que les recommandations régionales (par ex : **SENORIF 2021 de l'IGR/CURIE/AP-HP**) sont destinées à des centres experts et complexifient la clarté de la prise en charge pour les centres non spécialisés en onco-sénologie par rapport à une stratégie de recours quasi systématique à une signature pour toute tumeur RH+/HER2- de stade 1-2. Qu'en pensez-vous ? Quelle devrait être la place du ki67 notamment, mais aussi de l'index mitotique, des récepteurs à la progestérone (RP) et des emboles LV II/ dans la décision de faire ou non une signature ? II/ dans l'interprétation d'un score génomique si celui-ci est demandé. L'intégration et le remplacement du ki67 et du grade par le score génomique est-il envisageable ?

La réalisation de ces marqueurs en IHC dans les centres polyvalents pose-t-il problème ?

Quel devrait être l'objectif d'utilisation prioritaire des signatures ? : I/ désescalade CTA chez des patientes au profil à haut risque clinique (discordance recherchée) II/ confirmation d'une abstention CTA chez des patientes au profil à bas risque clinique (concordance recherchée)

Commentaires des experts :

Les signatures ne remplacent pas l'histologie tumorale. Un expert considère qu'une signature ne devrait donc pas être un outil permettant de simplifier à l'extrême la décision de CTA. Dans les études analysées, il a en effet été observé que même pour des scores génomiques favorables, l'efficacité de la CTA était toujours maintenue chez les patientes préménopausées chez qui ce n'était pas prévu initialement dans l'hypothèse de départ.

Le Ki67 est un marqueur difficile à quantifier dans la pratique actuelle.

Pour une tumeur de grade 2 par exemple, la présence de RP - (récepteurs hormonaux dissociés) peut faire recourir le staff multidisciplinaire à prescrire une signature dans un centre expert. Ces marqueurs dans leur ensemble peuvent faire basculer un staff vers la prescription d'une signature mais pas un marqueur biologique de ce type pris isolément.

Concernant les deux objectifs d'utilisation d'une signature (I/ recherche d'une confirmation d'un bon pronostic basé sur une concordance clinico-génomique II/ recherche d'une désescalade basée sur un risque clinique et génomique discordant), les experts ont souhaité souligner que la situation I/ à la recherche d'une confirmation systématique par un score génomique suppose l'existence probable d'un climat de défiance vis-à-vis des rendus d'anatomopathologie. Ce présupposé pourrait s'entendre si la spécialité d'anatomopathologie était en sous-effectif ou beaucoup moins structurée qu'elle ne l'est réellement qu'en contexte de soins français. Cette problématique relevant peut-être de certains pays (Etats Unis par exemple), elle ne reflèterait pas les

conditions de pratique et les besoins médicaux propres à la France. Lorsque qu'une signature est utilisée avec l'objectif de réellement désescalader une décision de CTA (situation en incertitude avérée ou haut risque clinique préalable), le score génomique serait ainsi utilisé dans des cas bien ciblés, représentant en fait des sous populations des essais existants. Un expert a rappelé le cas des patientes à un risque intermédiaire (c'est-à-dire en zone grise). Concernant cette catégorie large, hétérogène et mal définie dite à « risque intermédiaire », un outil de stratification du risque clinique préalable comme Adjuvant !¹⁴ pourrait permettre de reclassifier en deux catégories bien distinctes les profils de risque: I/ patientes à risque intermédiaire-bas (c'est-à-dire à bas risque clinique ; C-Bas) ou intermédiaire-haut (c'est-à-dire à haut risque clinique ; C-Haut). De même, un outil d'estimation standardisée du bénéfice individuel d'une CTA comme PREDICT permettrait de reclassifier également ces patientes dites à « risque intermédiaire » selon le bénéfice attendu de la CTA sur la survie globale à 10 ans : I/ bénéfice insuffisant (gain de 3 % ou moins) ou II/ bénéfice potentiel à considérer (gain entre 3 % et 5 %). L'outil de stratification du risque clinique Adjuvant ! a été utilisée dans les trois essais évaluant les signatures¹⁵. Cette stratégie en plusieurs temps permettrait d'envisager une décision de signature standardisée et plus homogène entre les oncologues ; ne réservant la signature qu'en cas de risque intermédiaire/haut en vue d'envisager une désescalade sécurisée.

SITUATION CLINIQUE 1 : PREMENOPAUSE N1/N1mic (ou âge de moins de 50 ans)

Q6 Que pensez-vous de continuer à ne pas proposer les 4 signatures en préménopause N1 sur le modèle de l'ASCO 2022 du fait du maintien continu de l'efficacité et du bénéfice de la CTA en dépit d'une génomique pourtant favorable en intention de traiter ? ESSAI RxPONDER : SSMi : HR : 0.64 p=0.004 ; bénéfice à 5 ans : Δ -4.9 % en faveur de la CTA ; si RS 0-13 HR : 0.49 p<0.05 ; si RS 14-25 HR : 0.63 p <0.05 ; si RS 0 -10 post hoc : HR : 0.47 (SSMD : HR : 0.66 p<0.05 ; bénéfice à 5 ans Δ : -2.5 %)

Que pensez-vous de proposer une restriction en préménopause des statuts micrométastatiques (pN1mic) par rapport à 2019 dans l'attente des analyses finales de RxPONDER ? SSMi : HR post hoc (médiane : 6.1 ans) : 0.44 [0.18 -1.08] ; Δ : -7.3 % à 5 ans en faveur de la CTA (n= 206 ; 22 évènements)

Commentaires des experts :

Les experts sont en accord pour ne pas inclure les patientes préménopausées N1 dans la population cible pour des raisons de sécurité oncologique.

¹⁴ Algorithme fourni dans les dernières recommandations de l'ASCO 2022 (Annexe Table A5). Cet outil de stratification est d'ailleurs mis en avant par les investigateurs coordinateurs des trois essais randomisés portant sur les signatures dans une publication commune en 2021 (Piccart MJ et al. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1077-1082)

¹⁵ Piccart MJ, Kalinsky K, [...] Sparano J. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1077-1082

Un expert est surpris de l'efficacité et du bénéfice observés à ce jour avec la CTA en situation micrométastatique (N1mic) dans l'analyse post hoc rapportée sous forme d'abstract à l'ASCO en 2021¹⁶. Ces derniers résultats restent néanmoins fragiles et exploratoires. Dans l'attente des analyses finales de RxPONDER, la cohérence de ces résultats avec l'efficacité de la CTA toujours maintenue observée pour les autres statuts ganglionnaires en préménopause (N0-1) pousse toutefois à ne pas écarter à ce stade le risque de perte de chances chez les patientes préménopauses N1mic en cas de désescalade basée sur une signature.

SITUATION 2 : PREMENOPAUSE N0 (ou âge de moins de 50 ans)

Q7 Que pensez-vous des problématiques rencontrées chez les patientes préménopausées N0 avec Oncotype Dx (TAILORx) et Mammaprint (MINDACT) ? Quelles seraient les implications en termes d'évolution du périmètre de la population cible par rapport à 2019 ? Doit-on faire une distinction entre les patientes à bas et haut risque clinique (selon Adjuvant !) ou doit-on simplifier le message en excluant à ce stade cette population sensible de la cible des signatures dans l'attente de données complémentaires ? Éléments de preuves directes et indirectes en faveur du maintien de l'efficacité de la CTA en dépit d'une génomique favorable en préménopause N0 avec Oncotype Dx (tests non prédictifs à ce stade) : I/ maintien de cette efficacité si N1 (RS 0-25 ; RXPONDER) II/ maintien de l'efficacité si N0 (RS 11-25 ; TAILORx) HR: 1.36 (0.73) en faveur de la CTA ($p < 0.05$), moins de 50 ans HR post hoc : 1.51 (0.66) en faveur de la CTA ($p < 0.05$) III/ pas de données rapportées en analyse per protocole (APP) alors que non compliance à la CTA de 18 % IV/ seuil de décision non consensuel pour les mêmes résultats entre les référentiels français : hétérogénéité de la prise en charge ? (SENORIF 2021 : RS ≤ 10 ; ASCO/OCCITANIE 2022 : RS ≤ 15 pour abstention de CTA, RCP pour discussion si RS 16 à 25) V/ Que se passe-t-il en termes de traitement si RS 16-25 ? Nouvel essai OFFSET en population préménopausée N0 et à haut risque clinique (RS 16-25) serait en cours d'élaboration (questionnement en suspend) VI/ si décision basée sur la capacité pronostique du test en cas de RS 0-15 : concordance à 81 à 85 % des patientes qui sont à bas risque clinique selon Adjuvant ! et seulement n=249 patientes (6 métastases) étaient à haut risque clinique (faible applicabilité et fragilité des résultats en cas de haut risque clinique) VII/ fiabilité des résultats si RS 11-15 : déséquilibre post randomisation entre les groupes sans (n=439) et avec CTA (n=362) laissant penser à des exclusions post randomisation dans le groupe sous CTA ? VIII/ Maintien de l'efficacité et du bénéfice de la CTA en dépit d'une génomique favorable avec Mammaprint (MINDACT : survie sans métastase à distance (SSMD) : HR 0.54 [0.30 – 0.98] $p < 0.05$; Δ : -2.6 % à 5 ans et -5.0 % à 8 ans en ITT en faveur de la CTA ; Δ -5.4 % ITT et Δ : -7.7 % en PP sur la survie globale à 10 ans en faveur de la CTA)

¹⁶ <https://ascopost.com/issues/march-10-2022-supplement-conference-highlights-sabcs-2021/rxponder-update-explores-benefit-of-chemotherapy-in-subgroups/>

Commentaires des experts :

En préménopause N0, la décision de CTA devrait, au vu du faisceau de résultats présentés dans ce sous-groupe dans les études avec Oncotype Dx (TAILORx) et Mammaprint (MINDACT), dépendre en priorité du risque clinique (c'est-à-dire clinico-pathologique) préalable des patientes, et beaucoup moins du score génomique dans l'attente de nouvelles données de sécurité.

En effet, dans cette sous population, une discussion a lieu pour savoir si les algorithmes de décision classiques pour la CTA (sans intégration d'un score génomique) sont en mesure d'être remplacés par les nouveaux algorithmes incluant un score génomique. Cette discussion découle des données présentées en faveur d'un maintien de l'efficacité de la CTA comme habituellement en dépit d'un score génomique pourtant favorable avec Oncotype Dx et Mammaprint.

En effet, chez les patientes préménopausées N0 ayant un score RS 11-25 de TAILORx, l'efficacité de la CTA est toujours conservée [HR : 1.36 ($p < 0.05$) en faveur de la CTA] ; ce qui est en cohérence avec les données actuelles chez les patientes ayant un score génomique RS 0-25, N1 [HR : 0.64 $p < 0.004$ en faveur de la CTA] ou N1mic [HR : 0.44 $p > 0.05$ en faveur de la CTA]. Les données sur la signature Oncotype Dx ne sont pas en mesure de démontrer son utilité clinique en préménopause comme test prédictif d'efficacité dans la plage où le score génomique reste pourtant favorable [TAILORx : RS 11-25 ou RxPONDER : RS 0-25]. Ces observations sont aussi cohérentes avec celles du test Mammaprint (MINDACT) chez les patientes en préménopause ayant un risque génomique faible (G-Bas) pour lequel 75 % d'entre elles étaient de statut N0 [HR : 0.54 $p < 0.05$ en faveur de la CTA].

Selon les derniers résultats de TAILORx en population N0 (Abstract ASCO ; décembre 2022¹⁷), la comparaison du pronostic des patientes de moins de 50 ans sous hormonothérapie (HT) seule entre les patientes ayant un RS ≤ 10 et celles ayant un RS 11-25 serait quasiment similaire à 12 ans, avec respectivement 89.8 % vs 89.8 % en survie globale et 93.2 % vs 92.6 % sur le taux de métastases selon la catégorie de score génomique avec Oncotype Dx ; le score génomique semblant ne pas apporter d'informations pronostiques supplémentaires dans le cadre d'un suivi clinique prolongé.

En préménopause, il n'y a pas de données probantes disponibles à ce stade pour les autres signatures de 2^{ème} génération.

¹⁷ <https://ascopost.com/news/december-2022/tailorx-update-12-year-recurrence-and-survival-outcomes-for-patients-with-early-stage-breast-cancer/>

SITUATION CLINIQUE 3 : POSTMENOPAUSE N0-1

Q8 Que pensez-vous des problématiques rencontrées en population postménopause en général ? Quelles seraient les implications en termes d'évolution du périmètre de population cible par rapport à 2019 ?

I/ Patientes N0 (TAILORx) : SSMi : HR : 0.99 ($p>0.05$) en ITT mais absence APP rapportée (non compliance à la CTA proche de 20 %). Patientes N1 (RxPONDER) : SSMi : HR 1.02 $p=0.89$ en ITT ; APP rapportée et rassurante à ce stade (HR : 0.97 $p=0.81$; 60 % des événements). Résultats de l'analyse finale en attente. Patientes N0-1 (MINDACT) SSMD : HR 0.82 ($p>0.05$) en ITT; critère principal (SSMi) et APP non rapportés.

II/ Absence d'interaction démontrée à ce stade entre le score génomique (RS 0-25) et l'efficacité de la CTA en postménopause (HR 1.01 ; $p=0.48$) : test non prédictif à ce stade.

III/ Les trois essais sont à risque élevé de biais (selon l'algorithme du RoB 2) dans le sens d'une dilution de l'effet observé en ITT par rapport à l'effet réel chez les patientes compliantes au résultat du test (non compliance, attrition, résultats prévus mais non rapportés). Estimation plus fragile de la perte de chance applicable aux patientes compliantes des essais (respect des conditions préalables à une désescalade et des préférences thérapeutiques avant toute signature)

Commentaires des experts :

Les résultats présentés en population postménopausée semblent rassurer les experts.

Les estimations observées dans les études restent toutefois fragiles notamment du fait du risque de biais élevé des études liés à l'attrition importante et à la forte non compliance des patientes à la CTA ($\approx 18-20\%$) en intention de traiter dans le groupe de patientes chez qui elle a été préalablement assignée par randomisation. Concernant cette faible compliance, un expert souligne que les préférences thérapeutiques sont rarement recueillies en amont d'une décision de signature dans la pratique. Selon lui, les causes de refus dans les essais pourraient être mieux détaillées dans le rapport final.

Les experts acceptent l'idée que la probabilité de perte de chance oncologique est faible avec Oncotype Dx ou Mammaprint au regard de l'efficacité de la CTA en cas de score génomique favorable qui n'a pas été démontrée à ce jour dans les sous-groupes de patientes postménopausées de TAILORx (N0), de RxPONDER (N1) ou de MINDACT (N0-1) et qui est par ailleurs cohérente entre les trois essais. Les bornes des intervalles de confiance à 95 % paraissent également rassurantes pour le méthodologiste.

Q9 Que pensez-vous de la restriction d'utilisation des signatures au-delà de 70 ans en l'état de la littérature ? Efficacité globalement marginale si tumeur RH+/HER2- ; question clinique apparemment différente pour cette population : confirmation d'une intensification thérapeutique en cas de génomique défavorable, recommandations onco-gériatriques EUSOMA/SIOG statuent sur des « preuves insuffisantes » des signatures dans cette sous population, peu de patientes incluses dans les essais (0.8 % MINDACT, 4 % TAILORx) ou en attente d'analyse finale pour RxPONDER (n=581 ; 11.6 %) et absence d'analyse rapportée dans ce sous-groupe de plus de 70 ans, élément indirect en rapport avec l'absence d'utilité démontrée d'une signature génomique de développement similaire aux autres dans le cancer du sein RH+/HER2- (Genomic Grade Index) dans le cadre de l'essai multicentrique français ASTER 70 (n= 1089 ; UNICANCER ; suivi médian de 6 ans)

Réponse des experts :

Pour les experts, la proposition de restreindre la prescription des signatures à des patientes postménopausées RH+/HER2- de moins de 70 ans paraît cohérente avec l'argumentaire contenu dans le rapport provisoire. En effet, les patientes de 70 ans et plus recevant en pratique de la CTA sont des patientes à « très » haute risque clinique et sont très rarement RH+/HER2- ; ce qui pose la question de l'intérêt de la pertinence de prescrire une signature pour désescalader les traitements (plutôt que de chercher à valider une intensification) chez des patientes de 70 ans et plus N0 ou N1 avec ce statut immuno-moléculaire RH+/HER2- favorable, comme le schéma de l'étude randomisée d'UNICANCER : ASTER 70s (GERICO 11, PHRC 2011) le suggère¹⁸.

Q10 En vue d'améliorer la compliance thérapeutique des patientes en post ménopause vis-à-vis du résultat d'une signature, que pensez-vous d'une décision de signature en plusieurs étapes au sein de cette population cible ?

1. TROIS CONDITIONS PREALABLES A REMPLIR : DESESCALADE A CONSIDERER ?

CTA option réellement à considérer ? (C-Haut Adjuvant ! / PREDICT UK « bénéfice intermédiaire »), protocole optimal de CTA ? (3^{ème} génération), traitement par CTA acceptable si décision médicale partagée ? (préférences de la patiente, état général suffisant pour l'oncologue)

2. CRITERES D'EXCLUSION : SECURITE ?

Si stade 3 ou grade 3 ou pT3 ou indication CT néoadjuvante ou pN1 (3 GG+) ? ou PREDICT UK > 5 % de bénéfice

3. CRITERES ELIGIBILITE : PERTINENCE ?

¹⁸ L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, sur la survie globale, d'un tel traitement de chimiothérapie post-opératoire en cas **d'agressivité de la tumeur** (grade génomique élevé) : chimiothérapie et hormonothérapie versus hormonothérapie seule. <https://curie.fr/actualite/asco/cancer-du-sein-apres-70-ans-resultats-de-la-plus-vaste-etude-jamais-realisee-pour> (consultée le 14 juin 2023)

Moins de 70 ans ? ; haut risque clinique, histologie canalaire (lobulaire ?) ; RE > 10 % ; Ki67 en zone grise (entre 5 % et 30 %) ?

Si N0 : grade 2 -> pT2 (population 2019)

Si N1m/N1 : grade 2 -> pT1C-2 (population 2019 avec extension à une population N1 en 2023)

Si N1 : grade 1 -> pT2 (nouvelle population 2023).

Commentaires des experts :

La proposition d'élargir la population cible à certains profils de patientes post-ménopausées N1 semble raisonnable pour les experts présents.

Le seuil des récepteurs aux œstrogènes (RE) de 10 % est nécessaire pour l'expert en anatomopathologie pour définir une tumeur hormonosensible.

Le marqueur ki67 semble ne pas être toujours utilisé voire quantifié en amont des staff multidisciplinaires (se pose la question de l'intérêt de le conserver dans l'algorithme ?).

Les récepteurs à la progestérone (RP) semblent être un élément pris en compte pour prescrire une signature dans certains centres (une tumeur RP- serait un facteur de plus mauvais pronostic et la tumeur serait a priori moins hormonosensible).

Un expert en anatomopathologie propose de clarifier dans le rapport final le niveau de représentation des patientes RP – dans les essais existants.

PROBLEMATIQUES DIVERSES

Q11 **Que pensez-vous des nouvelles hétérogénéités de pratiques induites par les signatures ? discordance décisionnelle entre signatures, signature avec ou sans facteurs cliniques associés (1ère génération vs 2^{ème} génération), modèles clinico-génomiques différents entre signatures 2^{ème} génération, divergences sur les indications de signatures et les seuils de décision (pour Oncotype Dx) entre référentiels, divergence sur les objectifs d'utilisation entre oncologues pour une même signature (confirmer une abstention si faible risque clinique, corriger une décision préalable si haut risque clinique, trancher en cas de situation intermédiaire), hétérogénéité nouvelle sur la nature du traitement à administrer chez certaines patientes préménopausées (RS 16-25 : HT seule, blocage ovarien, CTA ?)**

Avez-vous connaissance du modèle clinico-génomique RSclin et BTxChoice avec la signature Oncotype Dx ?

Que pensez-vous de la controverse actuelle sur le recours potentiels aux bloqueurs ovariens en plus de l'HT avec Oncotype Dx chez certaines patientes préménopausées ayant une génomique intermédiaire ?

Comment interpréter l'absence de données comparatives d'efficacité et de bénéfice de la CTA au-delà des seuils thérapeutiques (RS $\geq$ 26 par exemple) pour

la pratique quotidienne sachant le manque d'interaction observé sous ce seuil (test non prédictif à ce stade si RS 0 -25 pour Oncotype Dx) ?

Etes-vous d'accord avec le fait que dans le cadre de ces essais de désintensification de traitements validés antérieurement (comme la CTA), la population d'analyse des données la plus pertinentes serait celle en analyse per protocole (APP) et non en intention de traiter (ITT) ?

En perspectives, que pensez-vous de l'idée de quantifier la valeur ajoutée de la génomique tumorale au sein d'un modèle clinique de référence comme PREDICT à l'aide de données issues d'un registre français à la fois récentes et fiables et à traitement constant?

Commentaires des experts :

La persistance d'une hétérogénéité des pratiques entre les centres en dépit de l'utilisation de signatures réside principalement dans le choix de la signature au niveau de chaque centre et dans le choix du seuil génomique considéré pour autoriser la désescalade de CTA selon le référentiel qui aura été retenu. A noter que dans le rapport de la HAS de 2019, il a été observé des discordances relativement fréquentes de décision entre les différentes signatures.

Les experts ne connaissent pas les modèles clinico-génomiques RSclin et BTx choice utilisant le test Oncotype Dx mais connaissent ceux de Prosigna (ROR) et Endopredict (EPClin).

Selon les experts, pour les patientes en préménopause, le remplacement de la CTA par un blocage ovarien (pour obtenir un effet antihormonal et antitumoral indirect et transitoire ?) en cas de score génomique favorable n'est pas démontré à ce jour. La tolérance du blocage ovarien ne serait pas meilleure que celle d'une CTA pendant 4 mois, et se déroule de surplus sur plusieurs années.

Un expert rapporte l'existence des résultats d'études ayant évalué le caractère prédictif d'Oncotype Dx de part et d'autre du seuil $RS \geq 26$. La quantification du bénéfice de la CTA pour un score génomique $RS \geq 26$ est fragile à ce jour en l'absence de données comparatives randomisées en cas de score génomique défavorable.

Selon l'expert en méthodologie, l'analyse en per protocole (APP) est l'analyse la plus pertinente dans le contexte clinique de ces essais de désescalade de CTA (question de sécurité) par rapport à l'analyse en intention de traiter.

Pour information, un expert informe qu'il existe bien une tumorothèque centralisée dans le cadre du registre national CANTO. Les experts présents n'ont pas souhaité faire de commentaires sur les perspectives d'études complémentaires proposées.

Annexe 10. Contribution écrite du Dr GUIU Séverine du 26 juin 2023 (oncologue médical)

Q1

CLARTE ET COHERENCE SCIENTIFIQUE DE L'ARGUMENTAIRE

Les publications, les résultats et les analyses qui vous ont été présentés dans ce rapport provisoire vous paraissent-ils suffisants pour argumenter les projets de propositions dans les situations cliniques préalablement identifiées (préménopausées N0, préménopausées N1, postménopausées N0-1) ?

Si certains éléments importants vous paraissaient manquants, quels sont-ils ? Le cas échéant, pourriez-vous argumenter vos suggestions ?

Réponse de l'expert : Oui. J'apporterais juste une précision sur le fait que les différents tests ne sont pas complètement interchangeables et ne classent pas forcément une même patiente dans la même catégorie de risque (cf Bartlett et al, J Natl Cancer Inst Apr 2016)

Propositions de « redéfinition du périmètre » de la population cible des signatures en 2023

Q2

SITUATION CLINIQUE 1 : PREMENOPAUSE N1/N1mic (ou âge de 50 ans et moins)

Partant de la population ciblée en 2019 et considérant à la fois l'argumentaire scientifique (*risque de perte de chances en raison du maintien de l'efficacité de la CTA chez des patientes à haut risque clinique en dépit d'un score génomique favorable*) et les avis des experts consultés précédemment, cette sous population en préménopause N1/N1mic (ou âge de 50 ans ou moins) ne semble pas pouvoir être ajoutée sans risque oncologique au nouveau périmètre de la population cible destinataire des signatures en 2023.

Quel est votre avis sur cette situation clinique ?

Réponse de l'expert : oui tout à fait d'accord

Q3

SITUATION CLINIQUE 2 : PREMENOPAUSE N0 (ou âge de 50 ans et moins)

En considérant à la fois l'argumentaire scientifique qui met en évidence :

- (i) un risque de perte de chances en raison du maintien de l'efficacité de la CTA chez des patientes à haut risque clinique en dépit d'un score génomique favorable,
- (ii) un apport du score génomique comme outil pronostique au-delà du risque clinique préalable est jugé indéterminé et pouvant complexifier les prises en charge du fait des différentes signatures à disposition et de l'absence de consensus des référentiels sur les seuils génomiques caractérisant le risque clinique préalable¹⁹ pour une même signature

¹⁹ Abstention de la CTA en préménopause N0 avec Oncotype Dx : SENORIF 2021 (si RS ≤ 10) ; OCCITANIE 2022 (si RS ≤ 15) ; essai OFSET Chemo à venir (si RS ≤ 15 avec Clin-Haut ou si RS ≤ 20 avec Clin-Bas selon Adjuvant !)

Et les avis des experts consultés précédemment,

« La population en préménopause N0 (ou âge de 50 ans ou moins) devrait être exclue à ce stade de la population cible définie en 2023 pour les quatre signatures génomiques en évaluation. La décision de CTA devrait être discutée en RCP et restée du ressort des oncologues. Cette décision ne devrait pas être modifiée pour le moment par l'intégration d'un score génomique en préménopause. »

À noter que des données complémentaires en population N0 restent en attente avec des essais randomisés à venir ou en cours (OFSET Chemo, OPTIMA) et des données pronostiques de registre chez les patientes en préménopause sous HT seule seront également nécessaires pour pouvoir redéfinir le périmètre de cette population cible en préménopause.

Quel est votre avis sur cette proposition de simplification et sécurisation de la décision dans cette situation clinique ?

Réponse de l'expert : *oui tout à fait d'accord*

Q4

SITUATION CLINIQUE 3 : POSTMENOPAUSE N0/1 (ou âge de 50 ans et plus)

Question générale :

Considérant à la fois l'argumentaire scientifique décrivant l'absence à ce stade de perte de chance observée chez les patientes en postménopause N0-1 ayant un score génomique favorable, en raison de la perte d'efficacité de la CTA (effet faible ou nulle) chez ces patientes (et tenant compte néanmoins de la fragilité importante des résultats allant probablement dans le sens d'une dilution de l'effet observé par rapport l'effet réel chez les patientes compliantes au traitement) et les avis des experts consultés précédemment, cette sous population en postménopause N0-1 (ou âge de 50 ans ou plus) semble pouvoir être ajoutée à ce stade à la nouvelle population cible en 2023 pour les quatre signatures, sous couvert d'un encadrement préalable à la prescription (cf. infra).

Quel est votre avis sur cette proposition d'élargissement de la population cible en postménopause, sous couvert d'un encadrement à la prescription des signatures ?

Réponse de l'expert : *Oui d'accord pour élargir à la population pN1 chez les patientes ménopausées / plus de 50 ans. Du fait de l'absence actuelle de résultats d'essais randomisés prospectifs avec les signatures de 2ème génération, de la faible interchangeabilité entre les différentes signatures ne faut-il pas limiter le remboursement aux signatures de 1ère génération et les autres dans le cadre du RIHN ? (Difficultés pour certaines structures de modifier leurs habitudes (achat matériel...))*

Q5

PROPOSITION DE SELECTION POUR LES PATIENTES EN POSTMENOPAUSE :

1. TROIS QUESTIONS PREALABLES A SE POSER AVANT D'ENVISAGER UNE DESESCALADE

I/ La CTA est-elle une réelle option à considérer chez une patiente RH+/HER2- de 70 ans et moins à risque clinique intermédiaire/haut ? (Clin-Haut selon Adjuvant ! et PREDICT chez qui un bénéfice de la CTA serait compris entre 3 % et 5 % sur la survie globale à 10 ans, c'est-à-dire si le bénéfice est potentiellement acceptable),

II/ Le protocole de CTA envisagé est-il de 3^{ème} génération, c'est-à-dire optimal ?

III/ La CTA est-elle un traitement acceptable pour la patiente (recueil des préférences de la patiente avant toute signature) ?

2. CRITERES D'EXCLUSION : GARANTIE DE SECURITE ONCOLOGIQUE ?

Exclusion de la population cible si : stade 3 ou grade 3 ou pT3 ou indication CT néoadjuvante ou PREDICT : estimation d'un bénéfice de 5 % et plus

3. CRITERES D'ELIGIBILITE

Patientes éligibles à l'utilisation d'une signature génomique si : récepteurs aux œstrogènes (RE) de plus de 10 % ; histologie tumorale infiltrante non spécifique ou lobulaire

ET

- pT2 N0 grade 2 (population 2019)
- pT1C-2 pN1/N1mic grade 2 (population 2019 avec extension au statut N1)
- pT2 pN1 grade 1 (nouvelle population intégrale).

Que pensez-vous de cette proposition d'algorithme de décision encadrant la prescription d'une signature en postménopause ? Auriez-vous des commentaires sur le contenu de cette proposition préalablement discuté avec les autres experts et que l'on vous propose ? Une limite d'âge fixée à 70 ans ou moins a été retenue avec les autres experts, qu'en pensez-vous de votre côté ?

Réponse de l'expert : *Oui d'accord avec ces propositions. D'accord avec la limite d'âge de 70 ans du fait de l'absence de preuve du bénéfice de la CTA dans ce groupe en cas de risque génomique élevé (cf ASTER 70). Chez ces patientes la décision de CTA doit être prise selon les CCP, l'âge physiologique et après avis oncogériatrique.*

Q6

ELEMENTS PIVOTS DE COMPREHENSION ETABLIS LORS LA PHASE DE CONSULTATION DES EXPERTS EN AUDITION :

Lors des précédentes consultations d'experts il est apparu nécessaire pour eux de clarifier les éléments suivants :

- L'objectif des essais évaluant une signature génomique sont très différents de ceux des essais thérapeutiques évaluant un protocole de CTA. Partant du fait que les protocoles de CTA utilisés sont efficaces et ont été validés préalablement dans des

essais thérapeutiques dédiés, ce qui est évalué dans ce travail se limite à l'évaluation du maintien de l'efficacité ou non d'une part, du bénéfice ou de la perte de chance d'autre part, résultant d'une décision prise sur la base du score génomique pour administrer ou pas une CTA à une patiente. Ainsi, les résultats rapportés dans ces essais évaluant l'utilité clinique d'une signature ne sont pas en mesure de remettre en cause les algorithmes décisionnels et les stratégies de prise en charge basés exclusivement sur les CCP pour aider les oncologues dans leur décision de CTA, indépendamment de tout score génomique.

- La nature des questions posées par les essais de signature et les schémas adoptés pour y répondre. Deux schémas d'étude et deux questions différentes ont été identifiés ; ce qui a constitué une source d'incompréhension entre oncologues :
 - I/ les études où l'intérêt des signatures était évalué, indépendamment du risque clinique préalable (TNM, Grade) (TAILORx, RxPONDER)
 - II/ les études où l'intérêt des signatures était évalué en connaissance du risque clinique préalable (MINDACT, OPTIMA)
- Le bon usage des signatures génomique avec le risque possible de mésusage en post ménopause et de perte de chance en préménopause. Il existerait un besoin attendu de simplification et de clarification à destination des professionnels. Le périmètre des indications justifiées semble encore assez flou en dépit du précédent rapport de la HAS, notamment chez les professionnels moins expérimentés ou ayant une activité oncologique plus polyvalente non spécifiquement axée sur l'onco-sénologie.
- Le besoin de standardisation et de stratification du risque clinique au sein d'une population hétérogène, large et mal définie dite à « risque intermédiaire » via des outils reconnus de stratification (Adjuvant ! ; PREDICT) pour guider la prescription ou non de signature :
 - Stratification préalable du risque clinique avec Adjuvant !²⁰ : si bas risque clinique (c-bas) : situation à risque intermédiaire/bas (ex : pT1 grade 1 N0, pT1c grade 2 N0...) ; si haut risque clinique (c-haut) : situation à risque intermédiaire/haut (ex : pT2 grade 2 N0, pT1/T2 pN1...) ou à très haut risque (N+ grade 3 ou stade 3...)
 - Stratification préalable du risque clinique avec PREDICT (SENIORIF 2021) : bénéfice de moins de 3 % (pas de bénéfice suffisant : risque intermédiaire/bas) ou entre 3 % et 5 % (option à considérer : risque intermédiaire/haut)
- La finalité attendue des signatures génomiques peut être différente entre oncologues :
 1. Outil de confirmation pour conforter un bon pronostic connu (confort pour le clinicien vis-à-vis de sa patiente) : demande d'un score génomique chez une patiente à risque clinique intermédiaire/bas sans indication préalable de CTA (≈ population non sélectionnée de TAILORx sans distinction pronostique préalable ; recherche d'une concordance clinico-génomique basée sur une approche « USA »)

OU

2. Outil sécurisé de désescalade (besoin du clinicien vis-à-vis de sa patiente) : recherche d'un argument supplémentaire (score génomique) pour proposer ou non une désescalade de la CTA avec un risque oncologique acceptable chez une patiente à risque clinique intermédiaire/haut, c'est-à-dire en incertitude avérée pour

²⁰ Cet outil de tri clinique est préconisé par les investigateurs coordonnateurs des trois essais randomisés sur les signatures (TAILORx, RxPONDER, MINDACT) dans une publication commune de mai 2021 (Piccart MJ, Kalinsky [...] and Sparano J. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. Ann Oncol. 2021 Sep;32(9):1077-1082.) et l'algorithme Adjuvant ! est rappelé en Annexe Table A5 des recommandations de l'ASCO en 2022.

une CTA (sous population sélectionnée de TAILORx exclusivement ; recherche d'une discordance clinico-génomique basée sur une approche « française »)

Les différents points identifiés ci-dessus et qui font l'objet d'une incompréhension de la part des professionnels sont-ils selon vous maintenant suffisamment explicites pour simplifier le message et permettre une meilleure appropriation des conclusions à venir ?

Selon vous existe-t-il d'autres éléments de clarification qui n'auraient pas été identifiés lors des auditions précédentes ?

Réponse de l'expert : *Oui c'est assez explicite. Non pas d'autres éléments à apporter.*

Q7

Avez-vous d'autres commentaires à formuler en dehors des éléments faisant l'objet de ce questionnaire ?

Réponse de l'expert : *Juste une petite correction dans le tableau 1 du rapport (situation 2 : patientes de moins de 50 ans et non de plus de 50 ans). Pas d'autres commentaires.*

Annexe 11. Retour du CNP d'oncologie (CNP-O)

Le CNP salue le travail de l'HAS qui répond à une demande d'une part des patientes et d'autre part des oncologues, à pouvoir utiliser en pratique les signatures génomiques (SG) pour les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/Her2- au stade précoce.

À ce jour, ces SG n'étant plus innovantes ne devraient plus être remboursées via le RIHN, et de plus cette situation est source d'inégalité potentielle de prise en charge. Un remboursement par la CPAM apparaît nécessaire.

Ce texte suscite cependant plusieurs remarques :

1/ Concernant le niveau de preuve des 4 SG, il aurait été logique d'utiliser des échelles d'évaluation internationales existant déjà, validées, ayant servies à classer ces SG et utilisées dans les recommandations des sociétés savantes internationales d'oncologie (ESMO, ASCO).

2/ Concernant la population cible :

- Pour les patientes pré-ménopausées, il ne semble pas logique d'exclure toutes les patientes pN0 qui pourraient ne pas bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante (CTA). Il est toutefois nécessaire de définir la population cible pour les SG.

- Pour les patientes âgées, il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer systématiquement une CTA à partir de 70 ans. Car d'une part, en l'absence de comorbidités majeures, ces patientes ont une espérance de vie de plus de 10 ans. D'autre part, l'étude ASTER ne suffit pas à elle-seule à conclure à l'absence d'intérêt d'une CTA. Enfin, dans les essais prospectifs des SG, plus de 10% des patientes avaient plus de 70 ans.

- L'utilisation d'autres critères que le stade pTN et les critères histo-pronostiques classiques n'est pas validée. Adjuvant ! n'est plus accessible et PREDICT n'est pas représentatif de la population actuelle et n'est pas consensuel.

En conclusion, au vu des points précédemment évoqués, le CNP d'oncologie considère que la proposition est trop restrictive tant pour l'utilisation des différents tests dans la population pN0 que pour la population cible (exclusion des patientes non-ménopausées pN0 et des patientes âgées de plus de 70 ans).

Annexe 12. Retour du CNP des pathologistes (CNPath)

Points d'accord

- À ce jour absence d'indication d'une signature moléculaire pour les patientes non ménopausées avec envahissement ganglionnaire.
- Seules les signatures Oncotype Dx et MammaPrint disposent de données de validation prospective dans des essais cliniques randomisés prospectifs pour une population de patientes de moins de 50 ans ou non ménopausées. Les autres tests n'ont pas encore d'élément de validation pour cette population.
- Il n'existe pas de test génomique qui ait fait la preuve d'une utilité clinique pour les patientes à bas risque clinique ou à profil clinique rassurant.
- En l'absence d'envahissement ganglionnaire, pour les patientes ménopausées, la valeur des différentes signatures paraît équivalente.
- Les points de vue des oncologues invités en audit le 29 novembre, 5 avril 2023 et 2 mai 2023. Ils confirment tous les points importants ci-dessus, mais aussi les points de désaccords ci-dessous, dont le principal, la non-distinction du niveau de preuve des signatures génomiques entre elles.

Points de désaccord

Absence de gradation de la valeur des signatures moléculaires en fonction du niveau de preuve dans les conclusions du documents (LOE1a vs LOE1b par exemple).

Cette distinction est bien formulée par les praticiens questionnés lors des auditions. Ceci est particulièrement important pour les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire.

Persistance d'un important décalage avec les recommandations cliniques internationales

Les conclusions du pré rapport ne sont pas en accord avec les référentiels internationaux (ASCO, ESMO, NCCN, St Gallen...) dont les argumentaires n'ont pas été détaillés dans ce document. Pourtant ce sont ces référentiels qui sont les plus utilisés par les cliniciens. De très nombreux pays européens, et même le UK, remboursent une ou des signatures moléculaires. Leurs arguments ne sont pas rapportés. Par contre des évaluations critiques des signatures par certaines agences parfois anciennes sont rapportées, ce qui apporte un biais. Si le rapport s'appuie sur des évaluations à l'international, alors un recueil plus objectif et exhaustif du paysage actuel des recommandations internationales et des remboursements est souhaitable.

Femmes non ménopausées et/ou de moins de 50 ans sans envahissement ganglionnaire

Selon les données de suivi de la population de l'essai TAILORx (pT1-T2, N0), il existe une indication de test dans cette population car en cas de RS score bas <11 le risque de rechute à 9 ans est très faible (<5%) sans chimiothérapie)
<16 en cas de bas risque clinique bas le bénéfice de la chimiothérapie est marginal

Les données de sécurité invoquées dans le rapport pour justifier de l'indication systématique d'une chimiothérapie pour les patientes à risque clinique ne nous semblent donc pas devoir être systématiquement retenues. Dans cette population de femmes jeunes, l'interprétation du RS d'Oncotype DX est un facteur indépendant des éléments du grade et du risque clinique. L'interprétation du résultat d'une signature versus le grade seul ou le Ki67 seul ou la taille tumorale seule est limitée et il serait souhaitable de disposer dans ces études de données d'analyse multi-paramétriques, multimodales pour éclairer le choix de la chimiothérapie.

Critères d'indication d'une signature en fonction du grade ou de Predict UK

L'exclusion des tumeurs de Grade 3 du champ d'indication des signatures ne nous semble pas légitime :

- Il n'y a pas d'essais randomisés disponibles sur le bénéfice de la chimiothérapie en fonction du grade.
- L'indication de test génomique portée sur le seul grade 2 fait dépendre la réalisation d'une signature, par un élément jamais testé dans cette indication.
- De manière sous-jacente, le pré-rapport considère qu'un test génomique n'est pas utile pour les tumeurs grade 3 >1 cm car il existe une indication formelle de chimiothérapie. A ce jour, nous ne possédons aucun élément probant à l'appui de cette hypothèse.
- L'algorithme PREDICT UK préconisé pour effectuer un second tri, n'a pas été validé en contexte Français. Il ne saurait être utilisé, avec sécurité, avant cette validation.

Au total, il existerait une indication des tests correspondants pour toutes les patientes N0 pour lesquelles l'indication d'une chimiothérapie est envisagée, ou pour les patientes ménopausées en cas d'envahissement ganglionnaire.

L'indication ou non de tests génomiques sur le seul critère de grade ne nous semble pas légitime. Dans ce document de la HAS, les signatures ne seraient indiquées que pour les tumeurs de Grade 2.

Problématique soulevée par les conclusions

Le maintien des signatures moléculaires dans le RIHN sous réserve de l'attente de « nouvelles données » va continuer de générer des inégalités flagrantes d'accès à ces tests sur le territoire français en raison du reste à charge pour les établissements et des pratiques locales en particulier de l'accès à une signature décentralisée de coût de revient plus avantageux. On peut ainsi craindre que l'intérêt économique prime sur le niveau de preuve scientifique. Or, à ce jour, le niveau de preuve de l'intérêt des SG ne peut être considéré comme équivalent du fait de l'absence de données prospectives dans des essais randomisés pour toutes les signatures et des données comparatives montrant leur non-interchangeabilité.

Par ailleurs on peut légitimement s'interroger sur un coût qui reste élevé de signatures en RT-PCR alors que le prix de revient de telles technologies est assez réduit aujourd'hui.

Concernant les experts interrogés il serait intéressant de connaître les signatures qui sont disponibles dans leurs structures hospitalières afin de voir si cela n'introduit pas de biais dans leur raisonnement.

Annexe 13. Retour du CNP de biologie médical (CNP-BM)

L'année 2020 a été une « année en or » pour le renforcement de l'utilité clinique des prédicteurs génomiques pour la prise de décision en matière de chimiothérapie adjuvante dans le cas du cancer du sein luminal. L'épargne chimiothérapeutique sûre est démontrée dans –trois grands essais cliniques prospectifs de médecine de précision MINDACT pour MammaPrint®, TAILOR-x et Rx-PONDER pour Oncotype-Dx– pour les femmes ménopausées traitées par endocrinothérapie présentant un risque clinique élevé (jusqu'à trois ganglions positifs) mais un risque génomique faible, attesté par un RS < 26 d'Oncotype-Dx ou une signature MammaPrint® à « risque faible ».

Le message le plus fort qui ressort des résultats « alignés » des trois essais concerne le bénéfice différentiel de la chimiothérapie en fonction de l'âge chez les femmes présentant un risque clinique élevé mais un risque génomique faible. Les rapports de risque n'indiquent aucun bénéfice chez les femmes ménopausées (ou âgées de plus de 50 ans), mais un bénéfice clair d'une ampleur similaire chez les femmes préménopausées (ou âgées de 50 ans ou moins).

Au même titre que le précédent rapport de 2019, le document adressé au Conseil National Professionnel de Biologie Médicale est de grande qualité. Les trois sous-populations proposées faisant l'objet des analyses dans ce rapport sont pertinentes (préménopause N1, préménopause N0, postménopause N0-1). Au regard des données actuelles, le CNP de Biologie Médicale est :

- ➔ Favorable à l'élargissement de l'utilisation des signatures génomiques des patientes en postménopause N0-N1mic, aux patientes ayant un statut ganglionnaire N1 sous les conditions de sélection mentionnées ;
- ➔ Favorable à l'exclusion des patientes postménopausées RH+/HER2- de 70 ans et plus ;
- ➔ Il semble toutefois peut-être trop conservateur d'exclure totalement l'utilisation des signatures génomiques pour les patientes préménopausées N0 sans même mentionner l'opportunité pour la RCP d'identifier parmi ces patientes celles qui pourraient tirer profit d'une désescalade.

Annexe 14. Retour de la Société française de chirurgie oncologique (SFCO)

Réponse de l'organisme :

Constatations préalables :

- Il existe un mésusage des signatures génomiques particulièrement depuis la communication des résultats de RxPonder qui a complexifié les indications de prescription et d'interprétation des résultats en fonction de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et avec des seuils fluctuants dans ces différentes catégories
- Il existe des divergences d'utilisation des signatures génomiques entre praticiens dans leur finalité même (désescalade ou confirmation d'abstention de chimiothérapie adjuvante)
- Il existe une méconnaissance dans la communauté médicale (hors experts) des autres outils d'aide à la décision (algorithmes Predict, Adjuvant !)
- Il existe une méconnaissance de l'utilisation et de l'intérêt de ces tests chez les patientes
- Il existe une inégalité d'accès aux SG en fonction de la répartition territoriale et selon les établissements de santé

Attentes de la SFCO vis-à-vis du rapport de la HAS :

- Clarifier la finalité des signatures génomiques
- Clarifier les indications de prescription des signatures génomiques selon les dernières données de la littérature
- Statuer sur le bien-fondé d'un remboursement des signatures par l'Assurance Maladie

Clarté et cohérence scientifique de l'argumentaire :

La SFCO salue la clarté et la rigueur scientifique du rapport. La SFCO est en accord avec le choix des études et publications ainsi qu'avec les 3 situations cliniques présentées qu'elle juge pertinente : patientes préménopausées pN0, patientes préménopausées pN1, patientes postménopausées pN0-N1. Il n'y a pas de publication manquante et la SFCO n'a pas de commentaire particulier sur les analyses proposées.

Clarification de la finalité des signatures génomiques :

Pour la SFCO, les signatures génomiques devraient être utilisées uniquement comme un outil sécurisé de désescalade répondant à un besoin du clinicien recherchant un argument supplémentaire pour proposer ou non une désescalade de la chimiothérapie adjuvante chez une patiente ayant un risque clinique intermédiaire/haut, c'est-à-dire une incertitude avérée.

Les signatures génomiques ne devraient donc pas être utilisées à des fins de confirmation d'une abstention de chimiothérapie chez des patientes à faible risque, comme cela peut être l'usage aux Etats-Unis. C'est bien ce que semble dire le rapport mais cela devrait apparaître de manière plus tranchée.

Proposition de redéfinition de la population cible par le rapport :

NB : attention dans le rapport les patientes de 50 ans sont à la fois dans le groupe préménopause et dans le groupe ménopause...Il faut préciser strictement moins de 50 ans ou 50 ans ou moins.....

Pour les patientes en préménopause ou âgées de 50 ans ou moins, pN1, N1mic :

Considérant l'argumentaire scientifique, la SFCO est d'accord avec la proposition du rapport d'exclure ce groupe de patientes de la population cible.

Pour les patientes en préménopause ou âgées de 50 ans ou moins, pN0 :

Considérant l'argumentaire scientifique, la SFCO est d'accord avec la proposition du rapport d'exclure ce groupe de patientes de la population cible.

Pour les patientes ménopausées ou de plus de 50 ans, pN0/N1 :

Considérant l'argumentaire scientifique, la SFCO est d'accord avec la proposition du rapport d'élargir la population cible aux patientes N1, sous couvert de critères de sélection. **En l'absence d'essais prospectifs randomisés avec les signatures de 2^{ème} génération et en raison de la faible concordance entre les 4 différentes signatures, la SFCO propose que la recommandation des signatures génomiques chez les patientes ménopausées N1 soit limitée aux signatures de 1^{ère} génération.**

Proposition de critères de sélection pour les patientes ménopausées ou de plus de 50 ans

Trois questions préalables à se poser, critères d'exclusion et critères d'éligibilité

La SFCO est d'accord pour l'exclusion des patientes de plus de 70 ans de la population cible, le bénéfice de la chimiothérapie chez ces patientes RH+ HER2- étant déjà extrêmement faible.

La seule réserve de la SFCO sur les critères de sélection est l'utilisation systématique de Predict ou Adjuvant ! la définition du risque intermédiaire/haut est déjà dans le rapport et dans les principaux référentiels (dont SENORIF), l'utilisation de Predict n'est pas répandue chez tous les praticiens (niveau de preuve : avis d'experts) et la notion de risque exprimée en pourcentage n'est pas appréhendée et interprétée de la même manière selon les patientes. Comme cela a été soulevé par certains experts, le seuil de 2% ou 3 % n'est pas consensuel. La SFCO préconise donc la sélection des patientes selon le risque clinique (les critères proposés dans le présent rapport sont déjà très clairs) **OU** Predict (et non pas ET).

Enfin, sur l'Utilité clinique des signatures génomiques :

Le rapport conclue à l'absence démontrée d'utilité clinique des signatures génomiques. Cette conclusion semble contradictoire avec l'ensemble du rapport qui s'attelle donc à définir une population cible pour l'utilisation d'outils jugés « inutiles ».

Les résultats d'OPTIMA ne seront pas connus avant longtemps et ne concernent qu'une seule signature. En l'absence de résultats d'un essai prospectif randomisé comparant des patientes en situation d'incertitude avérée dont le traitement serait décidé à l'aide des signatures génomiques et des patientes en situation d'incertitude avérée dont le traitement serait décidé sans l'aide des signatures, le rapport conclue à l'absence d'utilité clinique démontrée. Néanmoins, le rapport mentionne bien l'existence d'une population cible en situation d'incertitude avérée. Le référentiel SENORIF, le référentiel français le plus utilisé, identifie bien cette population en situation d'incertitude avérée et ne propose pas d'alternative à la réalisation d'une signature génomique dans cette population (sans mentionner les référentiels étrangers qui recommandent les signatures génomiques encore plus largement). Pour les praticiens non-experts ou les jeunes praticiens, l'appropriation du rapport de 2019 n'était pas acquise. Cette nouvelle contradiction, malgré certaines clarifications, ne va pas aider. Il semble bien y avoir une utilité des signatures, mais si elle n'est pas clinique, quelle est-elle ? Le rapport ne le dit pas. Pour la SFCO, cette conclusion n'est pas satisfaisante. L'actualisation du rapport de 2019 avait pour objectif « l'évaluation des signatures génomiques en vue de statuer sur le bien-fondé d'un remboursement par l'Assurance Maladie ». On comprend donc que sans utilité clinique démontrée le remboursement est exclu alors même qu'il n'y a pas d'alternative dans les référentiels. Cette contradiction ne satisfait pas la SFCO.

Le rapport reconnaît aussi le niveau de preuve supérieur pour les signatures de première génération, rappelle bien l'absence d'interchangeabilité des signatures, mais ne fait aucune distinction ensuite dans leur utilisation.

Par ailleurs, il n'est pas fait mention dans le rapport de la situation dans laquelle une patiente demanderait la réalisation d'un test.

Annexe 15. Retour du Groupe Francophone de Cyto-génomique Oncologique (GFCO)

L'objectif de cette évaluation est d'actualiser le précédent rapport d'évaluation de 2019 sur l'utilité clinique des signatures génomiques du sein qui avait conclu à un SA insuffisant pour les 4 signatures disponibles en France, un avis défavorable pour un passage à la nomenclature et un maintien au RIHN.

Le présent travail reprend la même méthodologie et repose la même question. Dans ce contexte, les tests de première génération sont les seuls à fournir de la littérature nouvelle issue d'essais randomisés. Les deux signatures de 2^{ème} génération n'ont pas de publication d'essai randomisé, mais des publications prospectives ou des données de vie réelle. Un premier commentaire peut être que les signatures de 2^{ème} génération ayant 10 ans de décalage par rapport aux 1^{ères} génération, de fait, ne peuvent pas apporter les mêmes niveaux de preuves en essais randomisés pour des évaluations de risque de rechute à 10 ans. Partant de ce constat, les données ne sont toujours pas comparables stricto sensu.

Sur la base de la méthodologie utilisée, le travail est argumenté et définit bien la population cible et discute particulièrement le cas des femmes préménopausées. Il souligne également la nécessité de formation des prescripteurs à l'utilisation de ces signatures et cela de façon indépendante des fournisseurs de tests. Ce point est effectivement important.

Cependant, les questions analytiques n'ont pas été évoquées de même que les contrôles qualité. Plus généralement, les conditions de réalisation des tests peuvent impacter les résultats et celles-ci n'ont pas été analysées dans le rapport. Pourtant, un test inscrit à la nomenclature doit valider un certain nombre de critères correspondant à un examen de biologie médicale en France.

Enfin, l'évaluation doit normalement conclure par le service médical ajouté par les signatures afin de définir sa prise en charge ou non par assurance maladie. Il nous semble que la conclusion mérite d'être plus précise sur ce point.

Voici des remarques complémentaires – point à ajouter ou à développer :

Conditions de prescription – il pourrait être pertinent de réduire les conditions de prescription à la RCP spécialisée pour vérifier les critères d'éligibilité et appliquer les outils cliniques adéquats. Ce point permettrait d'assurer la juste prescription de ces tests aux patientes qui en ont réellement besoin pour une désescalade maîtrisée. A noter cependant que les outils standardisés de stratification du risque discutés dans le rapport ne semblent pas vraiment pertinents étant obsolètes (Adjuvant !) ou très peu utilisés (Predict) en France (commenté plus bas). Le recours aux tests génomiques est entré dans les habitudes de soin et sont recommandés par de nombreuses guidelines. Il est néanmoins crucial de définir leur juste contexte d'application.

Conditions de suivi de la qualité – Il semble important d'appuyer la demande de la mise en place d'un contrôle de qualité externe (EEQ) pour maintenir les performances des techniques de manière indépendante. Il n'a également pas été discuté la problématique de la réalisation de certains tests hors de France et en marge de la réglementation de la biologie en France. Dans le cadre d'une mise à la nomenclature, une accréditation ISO15189 est normalement requise. Les experts doivent se positionner sur les tests en fonction de leur marquage (CE-IVD et bientôt IVDR) et de leur condition de réalisation (externalisés avec centralisation hors du territoire français ou accessibles à tous laboratoires français).

Question de comparabilité des signatures – Il est effectivement constaté que « Les données actualisées de concordance décisionnelle entre signatures chez une même patiente ne sont pas en

mesure de modifier les conclusions du précédent rapport sur la possibilité d'équivalence entre signatures ; les discordances entre tests étant toujours constatées. ». Les experts devraient donner une méthodologie pour tenter de répondre à cette question, sachant que les tests génomiques sont de nature complexe et que c'est plus difficilement comparable à un paramètre biochimique classique.

À noter également certains éléments qui nous semblent manquants:

- L'étude de Constantinidou sur les préménopausées avec Endopredict n'a pas été prise en compte <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/28/20/4435/709578/Clinical-Validation-of-EndoPredict-in-Pre> ou tout du moins n'a pas été mise dans la liste des études non retenues. C'est certes une étude rétrospective mais peu de données existent dans cette population. Par ailleurs les résultats confortent les résultats Endopredict sur les études initiales incluant pré et post ménopausées. (L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie sans récurrence à distance (DRFS). 65 % des patientes ont été classées à faible risque de récurrence par EPclin Risk Score (le Score de risque EPclin). 10 ans après le diagnostic, les femmes à risque EPclin faible qui avaient reçu une hormonothérapie seule avaient une survie sans récurrence à distance (DRFS) de 97 % (95 % IC 93-99 %) tandis que les femmes à risque EPclin élevé avaient une survie sans récurrence à distance (DRFS) de seulement 76 % (95 % IC 67-82 %). Des résultats similaires concernant la survie sans récurrence à distance (DRFS) ont été observés pour le Score moléculaire de 12 gènes : risque faible (100 %) versus risque élevé (85 %). Ainsi, avec une durée moyenne de suivi de 9,7 ans, EPclin Risk Score et le Score moléculaire de 12 gènes étaient étroitement liés à la survie sans récurrence à distance (DRFS) chez les femmes préménopausées ayant reçu une hormonothérapie adjuvante seule).

Question des patientes pré ménopausées - La conclusion d'exclure les préménopausées des signatures est trop restrictive sauf pour le test Oncotype qui montre dans RxPONDER que les N1 préménopausées n'ont pas de bénéfice à une désescalade quel que soit la valeur du test. Les avis français* semblent contredire les avis internationaux sur ce sujet sans justification autre que l'étude RxPonder ce qui semble très limitatif. [* pour les professionnels franciliens, l'algorithme PREDICT3 (v2.2) permettrait d'orienter le prescripteur vers les indications légitimes de signature dans les « autres situations » dites à risque « intermédiaire » à l'image des préconisations du NICE dans son rapport d'évaluation de 2018 (24). Le référentiel d'Occitanie révisé en 2022 (tenant compte des données préliminaires de RxPONDER) contre indique aussi les signatures chez les patientes pré-ménopausées N1 (23). A contrario, l'ESMO en 2022 et le NCCN en 2023 ne jugent pas nécessaire à ce stade, sur la base des mêmes données, de restreindre l'usage des signatures en préménopause choisissant plutôt de proposer aux oncologues la possibilité de renforcer les traitements hormonaux des patientes N1 en dépit d'un score génomique favorable : recours à un blocage ovarien chimique/chirurgical supplémentaire (ménopause artificielle) ou à une CTA (alors quasi systématique) (25, 26).]

Condition d'utilisation d'algorithme clinique. Le choix de l'algorithme clinique devrait être plus argumenté. L'utilisation préalable de Predict pose question car l'endpoint est la survie globale et non la survie sans récurrence. Il faudrait connaître le rationnel de cette recommandation, le niveau de preuve et in fine la validité de Predict (ou Adjuvant ! qui semble aujourd'hui largement abandonnée en raison de sa non-actualisation.) pour sélectionner les patientes susceptibles d'avoir un test génomique sur la base de cet algorithme. La validité des comparateurs cliniques, PREDICT ou Adjuvant ! (appelés « pertinents » sans justification) devrait être détaillé dans le texte au même titre que les signatures biologiques.

Annexe 16. Retour de la Société Française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP)

La SFMPP remercie la HAS de l'avoir consulté sur cet important sujet de médecine personnalisée. La relecture du pré-rapport a été réalisée par des experts indépendants de la SFMPP, dans les spécialités suivantes : oncologie médicale, chirurgie, anatomopathologie et génétique médicale. Leurs commentaires et critiques sont regroupés dans les lignes qui suivent.

Commentaires généraux

- Le très important travail fait pour définir les situations cliniques ou une SG (p30-34, diagramme 5, conclusions) sera utile clair pour les praticiens. Pour aller au bout du raisonnement et de ce travail de synthèse, une gradation des niveaux de preuves des SG en fonction de la situation clinique pourrait être utile (en fonction du T et du N, notamment). La SFMPP formule une réserve sur l'utilisation du grade (cf. plus loin).
- De nombreux points sont bien mis en exergue et la SFMPP y adhère complètement :
 - Il n'existe pas d'indication à un test génomique pour les patientes N+ non ménopausées.
 - Les signatures génomiques ayant validé leurs données concernant les femmes non ménopausées et/ou de moins de 50 ans sont Oncotype Dx et MammaPrint. Les autres tests n'ont pas encore d'éléments de validation pour cette population.
 - Il n'existe pas de test génomique qui ait fait la preuve d'une utilité clinique pour les patientes à bas risque clinique ou à profil clinique rassurant...
- La SFMPP partage les points de vue des oncologues invités en audit le 29 novembre, 5 avril 2023 et 2 mai 2023. Ceux-ci confirment les points importants ci-dessus, mais aussi certains points critiques ci-dessous, dont la nécessité de distinction du niveau de preuve des signatures génomiques entre elles.

Critiques

1. ABSENCE DE GRADATION SCIENTIFIQUE DES SG SUIVANT LE NIVEAU DE PREUVE DANS LES CONCLUSIONS

Ceci ne paraît pas en ligne avec la position de la HAS qui rappelle que les études de phase III randomisées constituent le « gold standard » pour la prise en compte du bénéfice ou SMR du médicament (Lengline E Lancet Oncol, 2021 ; Vanier A et al, BMJ 2023 ; doctrine de la HAS). La SFMPP souligne que pour l'usage des biomarqueurs en médecine de précision, il est important d'appliquer la même distinction des niveaux de preuves (dans le cadre d'une véritable « evidence-based-medicine »).

Cette distinction est bien formulée par les oncologues questionnés lors des auditions, en particulier pour les cancers du sein N+.

Le rapport gagnerait à donner un éclairage sur l'utilisation des différentes signatures entre elles en conclusion. En l'état, aucune proposition d'utilisation différentielle n'est faite pour les SG en dehors de considérations générales (« stratifier le risque clinique avant de prescrire une SG », « redéfinition du périmètre de la population cible »).

La SFMPP suggère une clarification de l'intérêt respectif des SG selon la présentation clinique pour guider le clinicien à l'instar des recommandations internationales (diagramme 5 et conclusion).

Rappelons que les essais de phase III disponibles regroupent plus de 20 000 patientes randomisées pour la chimiothérapie (CT) pour 2 signatures, alors qu'il n'existe pas d'essais randomisés disponibles pour les 2 autres.

2. DECALAGE AVEC LES RECOMMANDATIONS CLINIQUES INTERNATIONALES

Du fait de cette absence de gradation, le pré-rapport ne reflète pas les recommandations des référentiels internationaux (ESMO, NCCN, ASCO, STGallen...). Une meilleure description de ceux-ci dans le document éclairerait le lecteur. Ce sont ces référentiels qui sont les plus utilisés par les cliniciens. Des évaluations critiques des signatures par diverses agences de santé sont détaillées dans le rapport, mais restent « nationales/régionales » et datent pour la plupart (MSAC2019, NIPH 2019...). Par ailleurs, le remboursement des signatures dans les pays européens ou extra-européens pourrait faire l'objet d'un tour d'horizon.

Suggestion : le rapport gagnerait à un recueil plus exhaustif et actuel des recommandations internationales et des remboursements. Ceci permettrait de mieux contextualiser l'évaluation française vis-à-vis des référentiels de bonnes pratiques cliniques internationales et avis pour le remboursement d'autres pays.

3. FEMMES NON MÉNOPAUSÉES ET/OU DE MOINS DE 50 ANS

Pour la SFMPP, dans les limites des populations des essais randomisés (notamment TAILORx, pT1-T2, N0), il existe une indication de test :

- Pour les patientes à haut risque clinique (selon Adjuvant!)
- Pour les patientes à bas risque clinique (selon Adjuvant!) pour lesquelles une indication de chimiothérapie est discutée, en raison de la présence d'autres facteurs de risque (Ki67 >15; Index mitotique élevé, grade 3, emboles...).

En effet, pour les patientes <50 ans, N0, le risque clinique ne semble pas un bon marqueur. Dans l'essai TAILORx, quel que soit le risque clinique, lorsque le RS <16 le taux de récurrence à 9 ans est nettement à 5 %. Les données de sécurité invoquées pour justifier l'indication d'une chimiothérapie pour les patientes à risque clinique ne nous semblent donc pas pouvoir être affirmées. Dans cette population de femmes jeunes, l'interprétation du RS d'Oncotype DX est par ailleurs un facteur indépendant des éléments du grade et du risque clinique. Il mérite donc d'être analysé, au même titre que ceux-ci, dans le cadre de la réflexion pluridisciplinaire entourant la décision de chimiothérapie.

Dans cette population, il faut espérer que des analyses multimodales intégrant facteurs cliniques, pathologiques et génomiques apporteront des précisions utiles pour éclairer le choix de la chimiothérapie.

4. INDICATIONS D'UNE SIGNATURE EN FONCTION DU GRADE ET DE PREDICT UK

L'indication ou non de tests génomiques sur le critère de grade histologique seul ne nous semble pas évidente et ceci n'apparaît pas dans les référentiels de l'ASCO, ni de l'ESMO. Dans le document de la HAS les signatures ne trouvent d'indication que pour les tumeurs de Grade 2. Cette exclusion des tumeurs de Grade 3 du champ d'indication des signatures ne paraît pas pertinent :

- Il n'y a pas d'essais randomisés disponibles sur le bénéfice de la chimiothérapie en fonction du grade.

- L'indication de test génomique portée sur le seul grade 2 fait dépendre la réalisation d'une signature, pourtant portée par les résultats probants de 3 essais de phase 3 (MINDACT, TAILORx et Mammaprint), par un élément jamais testé spécifiquement dans cette indication.
- De manière sous-jacente, le pré-rapport considère qu'un test génomique n'est pas utile pour les tumeurs grade 3 >1 cm car il existe une indication formelle de chimiothérapie. A ce jour, nous ne possédons pas d'élément de certitude à l'appui de cette hypothèse. Les seuls éléments (indicatifs) proviennent de données concernant les chimiothérapies néo-adjuvantes qui sont exclues du champ du pré-rapport.
- Si l'on souhaite, « en contexte Français », montrer que les patientes porteuses de tumeurs de Grade 3, RH+, HER2- bénéficient d'une chimiothérapie, indépendamment du résultat d'une signature génomique, il faudrait nécessairement recourir à un essai de phase III. En attendant les résultats d'un tel essai, qui paraît irréaliste (et prendrait de nombreuses années), il semble nécessaire, par mesure de sécurité, de tenir compte des résultats des 3 essais de phase III publiés.
- L'algorithme PREDICT UK préconisé pour effectuer un second tri, n'a pas été validé en contexte Français et ne saurait être utilisé, avec sécurité, avant validation.

Pour la SFMPP, dans les limites des populations des essais MINDACT, TAILORx et RxPONDER, il existe une indication des tests correspondants pour les patientes N0 ou N1 pour lesquelles l'indication d'une chimiothérapie est envisagée.

Problématique :

RESTE À CHARGE VARIABLE POUR LES ÉTABLISSEMENTS SELON LES SG ET LIENS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Le pré-rapport semble s'orienter vers une appréciation "générique" des SG, tel que cela avait été le cas lors de l'expertise précédente en 2019. Globalement, le groupe de travail semble proposer l'attente de nouvelles données pour prioriser leur utilisation. Celles-ci ne viendront pas puisque d'autres essais randomisés prospectifs sur ces SG ne sont pas en cours. Or, à ce jour, le niveau de preuve de l'intérêt des SG ne peut être considéré comme équivalent du fait de l'existence de données prospectives issus de 3 essais randomisés. Des données comparatives concluent par ailleurs à leur non-interchangeabilité.

Les données des essais prospectifs portent sur près de 20 000 patientes randomisées pour la CT et nous paraissent donc devoir être mieux pris en compte pour la pratique. Il serait intéressant que le rapport apporte un éclairage sur la gradation de leur intérêt en fonction de la situation clinique.

Nous souhaitons attirer l'attention de la HAS sur des conflits d'intérêt potentiels, si les conclusions du rapport ont pour effet de prolonger le système actuel de prise en charge financière forfaitaire des différentes SG (de façon générique via le RIHN ?). En effet, le coût et le reste charge pour les établissements de santé diffèrent aujourd'hui grandement selon la SG considérée. Ceci peut créer (ou amplifier) un biais économique pour les établissements qui pourraient choisir des SG sur des critères économiques et non purement scientifiques, et qui sont parfois prestataires (plateformes effectrices pour leur établissement ou d'autres établissements de santé).

Il est vrai que l'accès aux SG est un sujet important pour nos établissements de soin, à la fois en termes de coût et de réalisation. Rappelons que les techniques utilisées sont basées sur la RT-PCR, aujourd'hui facilement décentralisables et peu onéreuses. Certains fournisseurs proposent ces solutions de décentralisation, alors que d'autres signatures ne sont toujours pas réalisables par les établissements, ce qui est regrettable en termes de coût, mais aussi de protection ou de

circulation de données et d'échantillons. Des discussions sur ces sujets avec les prestataires ne seraient-elles pas souhaitables ?

En conclusion

La SFMPP salue cette nouvelle saisine de la HAS sur les signatures génomiques, ainsi que l'important travail accompli par le groupe d'experts en charge de l'évaluation.

Nous suggérons une implémentation du rapport portant sur les référentiels cliniques des sociétés d'oncologie internationales et leur discussion.

Pour un bon usage des SG, il faut définir les populations cibles, ce qui est très bien traité dans le pré-rapport.

Mais il paraît aussi important de prodiguer des conseils de pratique clinique portant sur le choix différentiel des SG. Pour compléter le travail, nous suggérons de prioriser ou de grader, selon les situations cliniques, les SG dont l'utilité est aujourd'hui démontrée par des essais randomisés (à l'instar des référentiels internationaux).

Annexe 17. Retour de la Ligue Nationale contre le cancer

La Ligue contre le cancer, association de patients agréée pour représenter les usagers du système de santé est très attentive à la question de l'accès aux tests de génomique pour les patientes traitées pour un cancer du sein en accord avec les recommandations nationales mises à jour.

La Ligue, lieu où les avis des patientes et des professionnels se croisent, a été sensibilisée sur les problématiques liées aux modalités de prises en charge des tests ; insuffisantes aux yeux des uns et incomprises parfois par les autres.

Le constat de ces nouvelles recommandations que « *l'usage de ces signatures génomiques ne serait pas toujours argumenté sur le terrain et les indications pas toujours bien connues des professionnels, conduisant tant à un risque de perte de chance oncologique en pré-ménopause qu'à un risque de mésusage et de non pertinence en postménopause* » est parfaitement partagé au sein de la Ligue.

Cette actualisation permet d'avoir une définition précise de la population cible des signatures génomiques et pourrait éviter les écueils des recommandations de 2019 : risques de perte de chance pour les unes et de mésusage pour les autres. Elle nous semble également de nature à être acceptée par les professionnels de santé. En ce qui concerne les patientes faisant partie de la population cible de la signature, cette recommandation semble également de nature à être comprise à condition d'un dialogue éclairé engagé par les professionnels de santé lors de la prescription. Pour les patientes qui seront exclues de cette prescription et qui pourraient en faire la demande, la recommandation est claire et bien étayée et permet un dialogue éclairé et sécurisant.

La Ligue contre le cancer est très impliquée dans la lutte contre les **inégalités d'accès aux soins** en oncologie pour les personnes malades. Elle souligne que le financement des tests génomiques à travers le RIHN ne permettra pas un accès équitable à ces tests selon les territoires ou les établissements de santé fréquentés par les patientes.

(Commentaires plus spécifiques ci-dessous).

Les cancers du sein de stade précoce sont en principe diagnostiqués suite au dépistage populationnel ou individualisé.

Dans le rapport provisoire, il est noté que cette réévaluation fait suite à un avis de 2019. La HAS avait jugé en 2019 le **Service Attendu (SA) insuffisant pour les quatre tests commercialisés en France (Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna, Endopredict)** et a émis en conséquence un avis défavorable à leur remboursement par l'Assurance Maladie.

Cependant, la HAS a défini à l'issue de cette première évaluation une population cible restreinte qui reste éligible - dans le cadre dérogatoire et transitoire du soutien à la recherche et à l'innovation - aux signatures génomiques par le Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclatures [RIHN : libellé N537 – signature d'expression génique dans le cancer du sein]

Cette solution crée de fait une **inégalité d'accès à ces signatures génomiques** pour les femmes qui rentraient dans la population cible : en effet en fonction des budgets et des restes à charges pour les établissements de santé, l'accès risque d'être restreint pour les patientes et dépendra de leur situation territoriale avec pour **conséquence une iniquité entre les patientes**.

Les quatre signatures génomiques commercialisées en 2023 restent les mêmes qu'en 2018 : Oncotype Dx® (Exact Sciences), Mammaprint® (Agendia), Endopredict® (Myriad), Prosigna® (Veracyte). Basés sur des dosages d'ARNm intra-tumoral, une signature génomique évalue l'expression de gènes impliqués notamment dans la prolifération de la tumeur qui pourrait être le reflet de son profil d'agressivité biologique. Le résultat du test est obtenu sous forme d'un score génomique qui selon le seuil de positivité fixé a priori, a vocation à classer les patientes en **risque génomique favorable ou défavorable** basé sur un risque estimé de récurrence tumorale.

Suite à la lecture de la bibliographie internationale, et l'analyse des essais cliniques, la méthodologie reste discutable :

- Au regard de la constitution des cohortes, leur stratification, les objectifs principaux, les objectifs non hiérarchisés, les amendements non prévus au protocole...
- Au regard des critères clinico-pathologiques sur la nécessité de conduire une chimiothérapie adjuvante qui devrait primer sur l'utilisation de la signature biologique.
- Au regard des résultats conduites sur le registre CANTO : « Le taux de chimiothérapie (néo ou adjuvante), tous statuts histo-moléculaires confondus, restait stable au sein du registre CANTO - de l'ordre de 53% des cas - entre les remontées des 4 262 patientes de 2012 et 2014 (avant l'accès des signatures au RIHN) (2) et celles des 12 000 patientes de 2012 à octobre 2018 (incluant la date d'accès des signatures au RIHN) »
- Au regard de l'enquête européenne PROCURE conduite sur le terrain qui montre que l'usage de ces signatures génomiques, ne serait pas toujours argumenté et les indications pas bien connues des professionnels induisant un **risque de perte de chance oncologique en pré-ménopause et un risque de mésusage en post ménopause**.

Les conclusions sur la population cible ainsi que l'algorithme décisionnel nous paraissent pertinents afin d'éclairer les professionnels de santé pour un bon usage de ces signatures génomiques dans l'intérêt des patients en excluant les risques de mésusage et de pertes de chances pour les patientes.

Ces recommandations sont :

- **D'exclure de cette utilisation toutes les patientes en préménopause** pour des raisons de risque de **perte de chance** en cas de désescalade thérapeutique ; la chimiothérapie adjuvante ayant un bénéfice pour ces patientes
- **D'élargir l'utilisation des Signature Génomique aux patientes en postménopause N0-N1mic, aux patientes ayant un statut ganglionnaire N1 sous conditions de sélection**, et basées principalement sur l'estimation du risque clinique préalable de récurrence de chaque patiente. Il s'agit des patientes à tumeur RH+/HER2- pN0-1 **en postménopause (ou de 50 ans et plus) N0-N1mic-N1** ayant un risque clinique préalable de récurrence «intermédiaire haut » (Clin-Haut selon Adjuvant ! et PREDICT : 3 - 5% de bénéfice de CTA), en dehors des situations et des facteurs à risque clinique très élevé de récurrence.
- **D'exclure les patientes postménopausées RH+/HER2- de 70 ans et plus chez qui la prescription d'une CTA a un bénéfice déjà marginal et reste peu fréquente.**

En conclusion :

Pour les patientes de 70 ans et plus, il est rare que pour des tumeurs du sein RH+ HER2- précoces une chimiothérapie adjuvante soit proposée en conséquence pour ces personnes la réalisation d'une signature génétique n'est en effet pas recommandée.

Pour les patientes de 50 à 70 ans les signatures génomiques seraient une aide à la décision quand deux protocoles sont proposés suite à la RCP en prenant en compte les critères clinico-pathologiques. En effet il est envisagé dans ces cas de tenir compte de la « **préférence patient** », en principe les personnes concernées ont beaucoup de difficulté à prendre cette difficile décision (expérience patient). Ces signatures génomiques valideraient la non prescription d'une chimiothérapie adjuvante en ayant un argument supplémentaire en rassurant la patiente ayant un **risque génomique favorable**, sur leur pronostic et la décision prise. Cette désescalade de chimiothérapie adjuvante aura **un intérêt sur la qualité de vie, la diminution des séquelles et la meilleure reprise socioprofessionnelle post cancer en accord avec l'axe 2 de la stratégie décennale de lutte contre le cancer qui est de réduire les séquelles physiques psychiques et socioprofessionnelles liées aux traitements.**

L'indication des patientes RH+/HER2 pN0-1 en zone d'incertitude paraît être la cible la plus pertinente pour une utilisation des tests de signature génomique, afin de confirmer un protocole de désescalade thérapeutique.

Sur le service attendu insuffisant : des études sur le registre CANTO dans la cible des patientes éligibles qui ont eu accès à ces tests de signature génomique par le RIHN pourraient donner des éléments scientifiques complémentaires en « vie réelle » afin de pouvoir inscrire ces tests sur la liste des produits pris en charge par l'assurance maladie. Cette condition est requise pour un accès équitable sur tout le territoire national.

Ces quatre tests ne présentent apparemment pas la même efficacité et ne sont pas interchangeables. Des études comparatives des 4 tests utilisés seraient utiles afin de définir le plus efficace et le plus fiable. De plus les trois études retenues pour cette réévaluation en 2023 n'utilisaient pas les tests « fabricant » mais des « signatures like » reproduites sur la base des informations publiées. Il faudrait veiller à utiliser les tests fabricants dans les essais cliniques, répondant à la qualité et la sécurité avec un niveau fiable de reproductivité du résultat du test.

Parfois dans les essais présentés en plus de l'étude sur ces signatures génomiques, explorent l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques, il nous semblerait plus pertinent que ces réévaluations soient travaillées à la Commission de la Transparence en intégrant les signatures génomiques. De facto si les avis de la CT prennent en compte l'utilisation des signatures génomique, elles devraient être intégrées dans le panier de soins remboursables par l'assurance maladie.

La Ligue contre le cancer est très impliquée dans la lutte contre les **inégalités d'accès aux soins** en oncologie pour les personnes malades. Ce financement à travers le RIHN ne permettra pas un accès équitable à ces tests selon les territoires ou les établissements de santé fréquentés par les patientes. Nous trouvons cette réalité inacceptable, pourquoi ne pas passer par un **service attendu suffisant conditionnel** lié à la poursuite du développement par les industriels avec des études complémentaires ayant des objectifs répondant aux attentes de la HAS et plus particulièrement avec une stratification pertinente des comparaisons ?

- ➔ Cohorte dans la cible des patientes concernées
- ➔ Mention du « test fabricant » utilisé avec des comparaisons
- ➔ Étude des patientes au même stade de la maladie

D'autre part cette réévaluation devrait prendre en compte les données en « vie réelle » avec une obligation d'inclure ces patientes dans un registre détaillé national du type CANTO.

Annexe 18. Retour de l'association Vivre comme avant

Nous confirmons l'intérêt d'une désescalade sécurisée sur la base d'un score génomique favorable. Cette analyse complémentaire permet de supprimer des CTA inutiles avec, pour la patiente, une amélioration de son bien-être et de son devenir clinique – même si le périmètre que vous avez isolé reste restreint (sur la base des études exploitables à ce jour).

Le diagramme de décision figurant en page 32 est très explicite pour la prise de décision médicale (cf. figure 3 : Algorithme décisionnel permettant de comprendre l'intérêt de stratifier préalablement le risque clinique de récurrence des patientes susceptibles de tirer un bénéfice à la réalisation d'une signature génomique). La compréhension par la patiente dans le cadre d'une décision partagée nous paraît plus difficile.

Références bibliographiques

1. Lehmann-Che J, Wong J, Lacroix L, Lacroix-Triki M, Arnould L, Lamy PJ, *et al.* 159P SiMosein, a real-life prospective evaluation of EndoPredict use in early ER-positive, HER2-negative breast cancers [abstract]. Proceedings of the ESMO Congress 2021, 16 – 21 September 2021. Ann Oncol 2021;32(Suppl 5):S430.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.440>
2. Hequet D, Hajjaji N, Charafe-Jauffret E, Boucrauta A, Dalenc F, Nicolai V, *et al.* Compliance to genomic test recommendations to guide adjuvant chemotherapy decision-making in the case of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer, in real-life settings. Cancer Med 2023.
<http://dx.doi.org/10.1002/cam4.6315>
3. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, *et al.* Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2- early breast cancer. J Clin Oncol 2022;40(23):2557-67.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02759>
4. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, von Schumann R, *et al.* Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2- early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. Ann Oncol 2023;34(6):531-42.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.002>
5. Gluz O, Nitz U, Christgen M, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, Darsow M, *et al.* Prognostic impact of recurrence score, endocrine response and clinical-pathological factors in high-risk luminal breast cancer: Results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- chemotherapy trial [abstract]. Proceedings of the 2021 ASCO annual meeting, June 4-8, 2021, Chicago. J Clin Oncol 2021;39(15 Suppl):504.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15-suppl.504>
6. Kantor O, King TA, Freedman RA, Mayer EL, Chavez-MacGregor M, Korde LA, *et al.* Racial and ethnic disparities in locoregional recurrence among patients with hormone receptor-positive, node-negative breast cancer: a post hoc analysis of the TAILORx randomized clinical trial. JAMA Surg 2023;158(6):583-91.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0297>
7. Sadigh G, Gray RJ, Sparano JA, Yanez B, Garcia SF, Timsina LR, *et al.* Assessment of racial disparity in survival outcomes for early hormone receptor-positive breast cancer after adjusting for insurance status and neighborhood deprivation. A post hoc analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2022;8(4):579-86.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.7656>
8. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, *et al.* Patient-reported cognitive impairment among women with early breast cancer randomly assigned to endocrine therapy alone versus chemoendocrine therapy: results from TAILORx. J Clin Oncol 2020;38(17):1875-86.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01866>
9. Yanez B, Gray RJ, Sparano JA, Carlos RC, Sadigh G, Garcia SF, *et al.* Association of modifiable risk factors with early discontinuation of adjuvant endocrine therapy. A post hoc analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021;7(8):1196-202.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1693>
10. Albain KS, Gray RJ, Makower DF, Faghih A, Hayes DF, Geyer CE, *et al.* Race, ethnicity, and clinical outcomes in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer in the randomized TAILORx trial. J Natl Cancer Inst 2021;113(4):390-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djaa148>
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, *et al.* Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy. A secondary analysis of the TAILORx randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6(3):367-74.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4794>
12. Lopes Cardozo JM, Drukker CA, Rutgers EJ, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, *et al.* Outcome of patients with an ultralow-risk 70-gene signature in the MINDACT trial. J Clin Oncol 2022;40(12):1335-45.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02019>
13. Delaloge S, Piccart M, Rutgers E, Litière S, van 't Veer LJ, van den Berkmoortel F, *et al.* Standard anthracycline based versus docetaxel-capecitabine in early high clinical and/or genomic risk breast cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT phase III trial. J Clin Oncol 2020;38(11):1186-97.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01371>
14. Vlieg SB, Hilbers FS, Jager A, Retèl VP, Bueno de Mesquita JM, Drukker CA, *et al.* Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer. Eur J Cancer 2022;175:169-79.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.036>
15. Ettl J, Anders SI, Hapfelmeier A, Paepke S, Noske A, Weichert W, *et al.* First prospective outcome data for the second-generation multigene test Endopredict in ER-positive/HER2-negative breast cancer. Arch Gynecol Obstet 2020;302(6):1461-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05771-4>
16. Jung W, Kim K, Moon BI. Treatment outcomes according to the EndoPredict Score in ER-Positive, HER2-negative early breast cancer. Breast Care 2022;17(6):561-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000525838>
17. Schmitt WD, Jank P, Hoffmann I, Pfitzner BM, Lenz L, Clegg W, *et al.* Abstract P2-03-23: Retrospective evaluation of outcomes in a real-world, prospective cohort using EndoPredict: results from the Charité registry [abstract]. Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6-10; San Antonio. Cancer Res 2023;83(5 Suppl):P2-03-23.

18. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S, Cottu P, Allouache D, Cameron D, *et al.* Abstract PD9-08: Prognostic value of EndoPredict test in patients screened for UNIRAD, a UCBG randomized, double blind, phase III international trial evaluating the addition of everolimus (EVE) to adjuvant hormone therapy (HT) in women with high risk HR+, HER2-early breast cancer (eBC) [abstract]. Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7-10; San Antonio. Cancer Res 2022;82(4 Suppl):PD9-08. <http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD9-08>
19. Klein E, Josipovic A, Noske A, Anders S, Mogler C, Weichert W, *et al.* Abstract P6-01-24: Long-term outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor positive, HER2-negative early breast cancer [abstract]. Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6-10, San Antonio. Cancer Res 2023;83(5 Suppl):P6-01-24. <http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P6-01-24>
20. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS, Simmons T, Bernhisel R, Hughes E, *et al.* Clinical validation of EndoPredict in pre-menopausal women with ER-positive, HER2-negative primary breast cancer. Clin Cancer Res 2022;28(20):4435-43. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-22-0619>
21. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, *et al.* Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. J Natl Cancer Inst 2016;108(9). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw050>
22. Bartlett JM, Bayani J, Kornaga E, Xu K, Pond GR, Piper T, *et al.* Comparative survival analysis of multiparametric tests-when molecular tests disagree: a TEAM Pathology study. NPJ Breast Cancer 2021;7:90. <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-021-00297-7>
23. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, *et al.* Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. Sci Rep 2019;9:12184. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-48570-x>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

