



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

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

Validé par le Collège le 19 octobre 2023

Descriptif de la publication

Titre	Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce
Méthode de travail	Actualisation du précédent rapport d'évaluation de 2019 avec les mêmes exigences méthodologiques de sélection et d'analyse critique : mise à jour de la revue systématique précédente, analyse critique de la littérature, consultation d'experts, relecture du document par les parties prenantes, passage en Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives, validation finale par le Collège de la HAS
Objectif(s)	Redéfinir le périmètre de la population cible des signatures génomiques au regard des nouvelles données disponibles en 2023
Cibles concernées	Décideurs publics (Ministère de la Santé, Assurance Maladie), professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du sein, patientes
Demandeur	Auto-saisine de la HAS
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjointe au chef de service : Nadia ZEGHARI-SQUALLI) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille, et Marie GEORGET, adjointe à la cheffe de service
Auteurs	Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia ZEGHARI-SQUALLI adjointe au chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Les experts externes ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les experts externes ont été considérés comme étant compatibles avec leur consultation lors de ce travail, avec un aménagement nécessaire pour l'un d'entre eux en raison d'un risque de conflit d'intérêt intellectuel avec une audition réalisée en individuel après une justification étayée par le service et accord du comité de validation des déclarations d'intérêt de la HAS).
Validation	Version du 19 octobre 2023
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – octobre 2023 – ISBN : 978-2-11-172099-2

Sommaire

Table des tableaux	5
Table des figures	5
Synthèse	6
Préambule	16
1. Rappel des éléments contextuels	17
1.1. Signatures génomiques : finalités et principes d'évaluation	17
1.2. Chimiothérapie adjuvante	17
1.3. Données de prescription de la chimiothérapie en France	18
1.4. Enjeu de l'évaluation des signatures génomiques	18
2. Problématiques soulevées par les signatures génomiques	19
2.1. Vigilance dans le développement des signatures génomiques en oncologie	19
2.2. Nouvelles données de sécurité dans le cancer du sein et leur impact sur les recommandations actuelles	19
2.2.1. Vers une restriction générale d'utilisation des signatures en préménopause ?	19
2.2.2. Un mécanisme d'échappement encore mal compris en préménopause	20
2.2.3. Limite d'âge et pertinence d'utilisation des signatures dans le cancer du sein RH+/HER2-	21
2.3. Analyse descriptive des évaluations étrangères depuis le précédent avis de la HAS	22
2.4. Utilisation en France des signatures génomiques	23
2.4.1. Population cible du RIHN (depuis 2019)	23
2.4.2. Enquête sur le niveau de connaissance relatif aux signatures par les oncologues français (PROCURE)	24
Retour en contexte français	24
Retour en contexte européen	24
2.4.3. Pratiques françaises recueillies partiellement dans le cadre du RIHN	25
3. Méthode générale	26
3.1. Recherche et sélection bibliographique	26
3.1.1. Stratégie de recherche bibliographique	26
3.1.2. PICOTS : question et périmètre d'évaluation	26
3.1.3. Critères d'éligibilité des études	27
3.1.4. Consultation des experts externes	27
3.1.5. Relecture et recueil des réactions des parties prenantes	28
3.1.6. Consultation de l'Institut national du cancer	28
4. Résultats de l'évaluation	29
4.1. Sélection des études retenues	29

4.2.	Description générale des études retenues	30
4.2.1.	Description des nouvelles publications retenues	31
4.2.2.	Analyse critique des études retenues	33
4.3.	Principaux résultats des études par situation clinique	34
4.3.1.	Population en préménopause ou d'âge ≤ 50 ans, avec 1 à 3 ganglions envahis (pN1/N1mic)	34
4.3.2.	Population en préménopause ou d'âge ≤ 50 ans, sans ganglion envahi (pN0)	36
4.3.3.	Population en postménopause ou de plus de 50 ans, avec ou sans ganglion envahi (pN0-1)	37
4.4.	Analyse descriptive de la concordance entre signatures	39
5.	Synthèse de la consultation des experts	40
5.1.	La nécessité de lever une série d'incompréhensions persistantes sur l'utilisation des signatures génomiques	40
5.2.	Redéfinition, clarification et simplification du périmètre de la population cible en 2023	44
6.	Consultation de l'Institut national du cancer (INCa)	47
7.	Consultation des parties prenantes	48
7.1.	Cadre et objectif de la consultation	48
7.2.	Impact de la consultation	48
7.3.	Synthèse des retours de la consultation	49
7.3.1.	Appréciation de la rigueur générale du rapport	49
7.3.2.	Points de vue des organismes professionnels	49
7.3.3.	Points de vue des associations de patients	51
7.3.4.	Points de l'évaluation appelant à une clarification complémentaire de la HAS suites aux commentaires de parties prenantes	51
8.	Conclusion	59
	Références bibliographiques	64
	Experts consultés pour ce travail	69
	Abréviations et acronymes	70

Table des tableaux

Tableau 1 : Algorithme de stratification du risque correspondant à un risque clinique élevé (Clin-Haut) dans les études randomisées selon Adjuvant ! v8 avec HER2 ; N : envahissement ganglionnaire ; T : taille tumorale	42
Tableau 2 : Réponses apportées aux points de l'évaluation ayant fait l'objet de commentaires des parties prenantes	51

Table des figures

Figure 1 : Diagramme de sélection des références et des études retenues (janvier 2018 au 24 mai 2023)	29
Figure 2 : diagramme représentant les trois schémas d'études des essais randomisés	32
Figure 3 : Diagramme permettant de comprendre l'intérêt de stratifier au préalable le risque clinique de récurrence des patientes avant de décider de prescrire ou non une signature génomique avec Adjuvant ! v8 avec HER2	43
Figure 4 : Représentation schématique de la relation théorique entre l'intérêt médical potentiel des signatures génomiques et le risque clinique préalable de récurrence des patientes pour désescalader en sécurité la CTA	44
Figure 5 : Diagramme synthétisant la délimitation du périmètre de la population cible des signatures proposée en 2023 avec son argumentaire médical et les critères de sélection des patientes éligibles en postménopause. RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; CT/CTA : chimiothérapie/adjuvante	45
Figure 6 : Diagramme identifiant la nouvelle population cible des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+*/HER2- en 2023	62

Synthèse

Contexte de la réévaluation des signatures génomiques dans le cancer du sein

En 2019, la Haute Autorité de Santé a évalué l'utilité clinique de quatre signatures génomiques (Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna, Endopredict) dans le cancer du sein de stade précoce, sensible à l'hormonothérapie (RH+) et de statut HER2 négatif (HER2-). Les signatures génomiques permettraient d'orienter vers une désescalade sécurisée de chimiothérapie adjuvante (CTA) certains profils de patientes en situation d'incertitude décisionnelle avérée ; un score génomique faible ou favorable permettant alors d'éviter une décision inutile de CTA. Compte tenu des données disponibles et des consultations menées ne permettant pas de démontrer l'utilité clinique de ces tests, la HAS a alors rendu un Service Attendu (SA) insuffisant et donc un avis défavorable à un remboursement pérenne pour ces quatre signatures génomiques. Pour autant la HAS a souhaité que le remboursement transitoire au titre du Référentiel des Actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) soit maintenu afin de conserver un accès à ces tests innovants pendant la collecte des données manquantes d'utilité clinique. La HAS a alors précisément défini la population de patientes pour lesquelles ces quatre signatures génomiques seraient susceptibles d'avoir une utilité clinique.

En 2021 et 2022, la publication de nouvelles données intermédiaires a conduit aux modifications de plusieurs recommandations internationales rapportant un risque de perte de chance sur le plan oncologique chez certaines patientes de 50 ans et moins ou préménopausées en lien avec une décision thérapeutique de CTA basée sur un score génomique favorable.

Fin 2022, au regard de ce risque de perte de chance, la Haute Autorité de Santé s'est autosaisie afin de procéder à une actualisation de l'évaluation des quatre signatures génomiques. Devant le caractère intermédiaire des résultats fournis par une des principales études (RxPONDER) et l'existence d'une étude randomisée de plus de 4 000 patientes encore en cours (OPTIMA), la HAS a décidé de ne pas statuer à ce stade sur le service attendu des signatures génomiques et donc sur la pertinence d'un remboursement pérenne. En revanche, compte tenu des nouvelles données disponibles, la HAS a redéfini le périmètre de la population cible éligible en 2023 à une prise en charge des signatures génomiques dans le cadre du RIHN afin de garantir la sécurité oncologique des patientes et limiter le risque de mésusage des professionnels.

Méthode d'évaluation

S'agissant d'une actualisation de l'évaluation de 2019, les exigences méthodologiques et les critères d'évaluation de 2023 sont ceux de l'évaluation précédente. L'analyse critique de la littérature a porté sur les essais randomisés publiés entre janvier 2018 à juin 2023 évaluant l'utilité clinique des signatures génomiques et sur les études évaluant le niveau de concordance entre les signatures chez une même patiente. Des experts externes pluridisciplinaires (oncologie médicale, anatomocytologie, biologie médicale, chirurgie oncologique) ont été consultés. Les positions des parties prenantes (organismes professionnels, associations de patients) et de l'Institut national du cancer (INCa) sur cette mise à jour scientifique ont également été recueillies.

Résultats : en 2023 quelles sont désormais les patientes éligibles aux signatures génomiques ?

Depuis 2019, peuvent bénéficier de l'une des 4 signatures génomiques les patientes avec une incertitude décisionnelle chez les soignants et présentant un cancer du sein localement invasif avec une tumeur mesurant entre 1 et 5 cm (PT1c-PT2), sensible à l'hormonothérapie adjuvante (RH+), de statut HER2 négatif, de grade 2 et sans envahissement ganglionnaire (N0) ou avec un micro-envahissement (N1mic) et ce, indépendamment de l'âge de la patiente.

En 2023, compte tenu des nouvelles données, la HAS conclut à la nécessité de modifier la définition de la population de patientes éligibles aux signatures génomiques, notamment en fonction du statut ménopausique et de l'âge de la patiente.

Ainsi, l'évaluation a permis de conclure à un risque de perte de chance sur le plan oncologique pour certaines patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans). C'est pourquoi **l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans) est désormais restreinte à deux populations particulières :**

- Les patientes présentant un cancer du sein localement invasif, RH+, HER2-, de grade 2, de **taille PT2 (comprise entre 2 et 5 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0)**. Pour ces patientes, en cas de tumeur présentant une taille supérieure à 3 cm, le recours à la signature génomique devra être pris après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire ;
- Les patientes présentant un cancer du sein localement invasif, RH+, HER2-, de grade 2, de **taille PT1c (comprise entre 1 et 2 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0)**. Pour ces patientes, avant toute prescription de la signature génomique, il conviendra aux prescripteurs de s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la CTA est bien supérieur à 2 %, et ce afin d'éviter une prescription à tort de chimiothérapie.

En dehors de ces deux populations, le recours aux signatures génomiques n'est pas indiqué chez des patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans).

Il est à noter que les données pertinentes chez les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins) n'étant disponibles qu'avec la signature génomique Oncotype DX, seule cette signature génomique peut être utilisée au sein des deux populations caractérisées.

Par ailleurs, chez les femmes en phase post-ménopausique (ou âgées de plus de 50 ans), les nouvelles données conduisent :

- à élargir le recours aux quatre signatures génomiques à des patientes présentant des tumeurs avec un envahissement ganglionnaire plus prononcé qu'un micro-envahissement, en allant désormais jusqu'à au niveau N1 (notamment 1 à 3 ganglions envahis) ;
- à restreindre le recours aux quatre signatures génomiques aux patientes de moins de 70 ans. Il n'y a en effet pas **de données spécifiques en faveur de l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes de plus de 70 ans, pour lesquelles la prescription d'une chimiothérapie adjuvante reste optionnelle, peu fréquente, au cas par cas, et avec un bénéfice marginal ou incertain.**

Autres résultats intermédiaires relatifs à l'utilité clinique

Concernant les signatures de 1ère génération¹ (Oncotype DX et Mammaprint), les données finalisées ou intermédiaires non concluantes issues des 3 études randomisées (TAILORx, RxPONDER, MINDACT) ainsi que les schémas d'étude inadaptés à l'évaluation des tests prédictifs au regard des exigences du guide HAS² ne permettent pas de démontrer en 2023 que ces signatures puissent

¹ Développement technologique entre 2002-2004

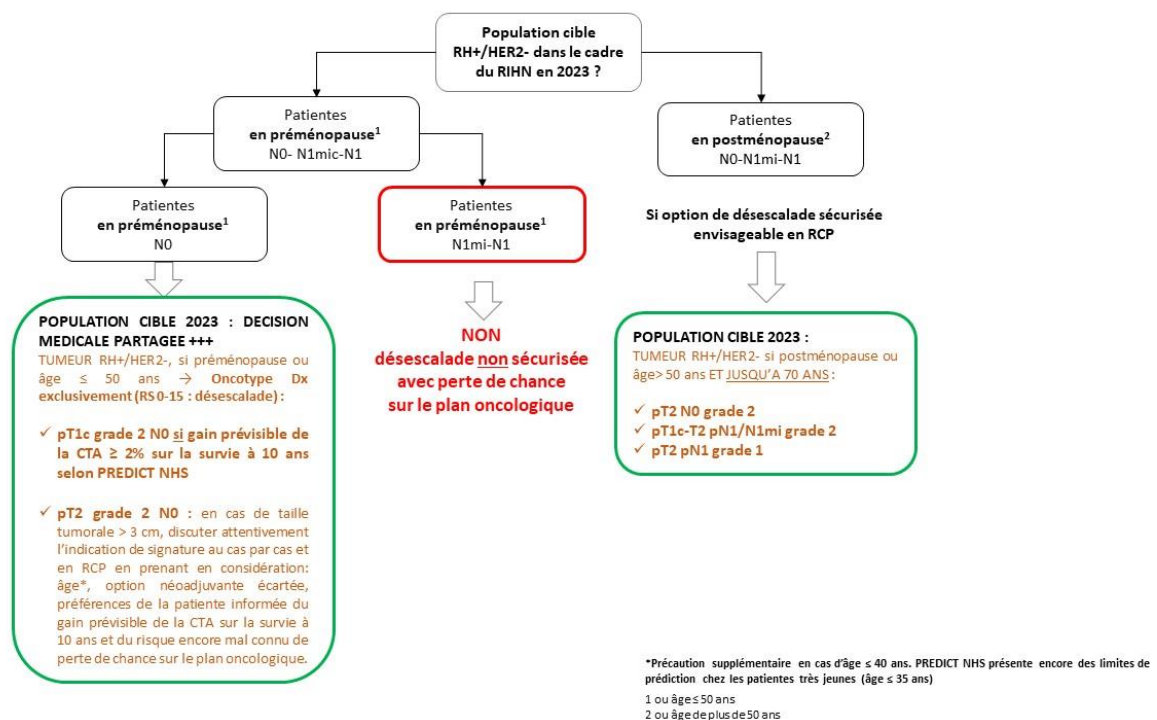
² La randomisation a seulement partiellement concernée certaines plages favorables de score génomique en excluant les scores génomiques défavorables. Le standard de la double randomisation intégrale n'a pas été réalisé dans ces études relativement anciennes cf. Haute Autorité de Santé. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définition et méthode d'évaluation. Guide méthodologique, février 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation

prédire avec fiabilité l'efficacité ou l'absence d'efficacité de la CTA. Elles n'ont d'ailleurs pas été conçues intrinsèquement comme un test prédictif d'efficacité. Ces signatures doivent donc être considérées comme à but exclusivement pronostique.

Concernant les signatures de 2ème génération³ actuellement utilisées en France (Prosigna et Endopredict), aucune donnée probante n'a pu être retenue en 2023. La situation est donc la même qu'en 2019.

Les quatre signatures génomiques n'ont pas le même panel de gènes. Les données analysées en 2023 ont bien confirmé comme en 2019 l'existence de résultats discordants entre signatures pour une même tumeur. Le risque de décisions thérapeutiques hétérogènes entre les établissements de santé ou les laboratoires d'analyse selon la signature réalisée est donc à souligner.

Figure de synthèse n°1 : diagramme identifiant la nouvelle population cible des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+*/HER2- en 2023



³ Développement technologique entre 2009 – 2011 : Prosigna (Veracyte) et Endopredict (Myriad) ; ayant toutes les deux la spécificité d'intégrer au score génomique, deux facteurs cliniques habituels dans l'estimation du risque de la patiente : la taille tumorale (T) et le statut ganglionnaire (N)

Tableau de synthèse des principales conclusions du rapport d'évaluation 2023

Clarifications réalisées dans le cadre de ce rapport avec le soutien des experts ayant permis de redéfinir le périmètre de la nouvelle population cible du RIHN en 2023

- Le schéma des études ayant évalué une signature n'avait pas vocation et ne sont pas en mesure de pouvoir modifier les indications existantes de CTA basées sur des critères non génomiques restant le standard de la prise en charge actuelle ;
- La seule finalité des signatures répondant à un intérêt médical potentiel des professionnels et des patientes en termes de santé publique⁴ et en contexte français est la désescalade sécurisée de la CTA chez des patientes en situation d'incertitude décisionnelle avérée défini par un risque clinique intermédiaire/Haut (Clin-Haut selon Adjuvant !);
- A l'opposé, la recherche d'une confirmation d'abstention de la CTA concerne les patientes à risque clinique préalable de récurrence bas (pT1 grade 1) ou intermédiaire/Bas (pT1ab grade 3 N0, pT1 grade 2 N0, pT2 grade 1 N0 si tumeur ≤ 3 cm) ; c'est-à-dire Clin-Bas selon Adjuvant ! ne répond pas à cet objectif médical préalable en contexte français. Cette approche ne devrait pas être proposée dans le cadre du RIHN en 2023.
- A l'autre extrémité, en conformité avec l'ensemble des experts externes de ce travail et la position du référentiel français du SENORIF 2021 (IGR, Institut Curie, AP-HP), toute patiente présentant une tumeur supra centimétrique RH+/HER2- de stade 3 ou pT3 ou de grade 3 ou ayant une indication de chimiothérapie néoadjuvante ou présentant un gain prévisible de la CTA ≥ 5% sur la survie à 10 ans selon PREDICT NHS est exclue dans la population cible de 2023 du RIHN, Cette approche conduit à une désescalade non sécurisée sur le plan oncologique de la CTA en lien avec une signature génomique (risque de perte de chance).
- Dans le cadre de ce travail, les patientes âgées de 70 et plus ont été exclues de la population cible de 2023 du RIHN, la problématique actuelle chez ces patientes étant plutôt en lien avec un risque perçu par les professionnels de « sous traitement », en l'absence de CTA chez certaines patientes à risque élevé de récurrence qu'à une recherche supplémentaire de « désescalade sécurisée ». L'étude randomisée ASTER 70s qui a porté sur des patientes RH+/HER2- de 70 ans et plus éligibles à une décision d'escalade de la CTA sur la base d'un score génomique défavorable a montré une absence de bénéfice statistiquement et cliniquement significatif de cette approche sur la survie globale dans une population à risque clinique intermédiaire/Haut ou plus.
- Une patiente correspondant au profil de la population cible de 2023 du RIHN mais qui dans le cadre d'une décision médicale partagée préalable ne souhaiterait pas ou ne pourrait pas recevoir de CTA en raison de son état général, ne devrait pas se voir proposer une signature génomique « de confort ».

⁴ En cherchant à améliorer la qualité de vie des patientes sans impacter négativement la survenue de récurrence tumorale, à baisser la survenue d'événements indésirables liés à la chimio-toxicité, à baisser le nombre des prescriptions de CTA inutiles

Principale source de confusion identifiée entre professionnels et vis-à-vis du précédent rapport d'évaluation : divergence d'interprétabilité concernant les résultats de la première étude publiée avec Oncotype Dx (TAILORx)

- A l'opposé de l'étude MINDACT (Mammaprint) ou des deux études randomisées en cours (OPTIMA avec Prosigna, OFSET avec Oncotype Dx), le schéma d'étude de TAILORx (population N0) et RxPONDER (population N1) a cherché à évaluer l'utilité clinique d'Oncotype Dx indépendamment du risque clinique préalable de récurrence des patientes (Adjuvant !).
- Cette approche en « un temps » de l'étude a généré une source profonde de confusion entre professionnels au niveau de l'interprétation des résultats proposés. Compte tenu de la seule finalité identifiée des signatures en contexte français menant à une stratégie d'utilisation des signatures en « deux temps » (cf. évaluation clinique préalable ± signature si situation d'incertitude décisionnelle avérée), les résultats réellement d'intérêt de l'étude TAILORx n'étaient pas ou peu rapportés dans la publication princeps concernant une sous population de l'étude en incertitude décisionnelle avérée ;
- Cette approche d'utilisation des signatures en deux temps est mieux comprise des professionnels en 2023. La sous population d'intérêt a été identifiée dans la littérature depuis le précédent rapport d'évaluation de la HAS (incertitude liée à un risque clinique intermédiaire/Haut : Clin-Haut selon Adjuvant !). Les résultats de TAILORx ont été depuis explorés par les auteurs de la publication princeps de TAILORx.
- L'essai randomisé OFSET ayant débuté son recrutement en août 2023 avec Oncotype Dx chez les patientes en préménopause N0-N1 reprend d'ailleurs cette stratification préalable du risque clinique au moyen de l'algorithme Adjuvant !

Conclusions relatives à la nouvelle population cible du RIHN en 2023

- La délimitation du périmètre de la nouvelle population cible en 2023 du RIHN a nécessité un travail d'analyse durant la phase d'expertise afin de déterminer les critères d'éligibilité pertinents centrés sur la patiente et son risque clinique préalable de récurrence.
- Les recommandations internationales et françaises les plus récentes ci-dessous ne permettaient pas de déterminer les critères d'éligibilité pertinents avec un niveau de précision suffisant et/ou convergent au regard des données cliniques disponibles :

	Préménopause ou âge ≤ 50 ans	Postménopause ou âge > 50 ans
NCCN, 2023 (1)	N0 : pT1b-T3 (Oncotype Dx++) N1/N1mi : pT1-3 dans certains cas non renseignés, choix de signature indéterminée	pT1b-T3 N0/N1mi/N1 (Oncotype Dx++)
ASCO, 2022 (2)	N1 : contre-indication N0 : Oncotype Dx exclusivement	N0 : les quatre signatures N1 : trois signatures excluant Prosigna
OCCITANIE, 2022 (3)	N1 : contre-indication N0 : quatre signatures indifférenciées	N1 : Oncotype Dx ++ N0 : quatre signatures indifférenciées
NORMANDIE, 2022 (4)	N1 : contre-indication	T1-T2 N1 : Oncotype Dx

		N0 : préconisation de « prudence » pour la même population qu'en postménopause	N0 : Signature si pT3 grade 1, pT1c-T2 grade 2 si Ki67 20% ou embolies, pT1c grade 3
ESMO, 2022 (5) Cible : âge jeune ≤ 40 ans		« Les données disponibles soutiennent le rôle des signatures pour estimer le bénéfice de la CTA » mais « d'autres données seraient nécessaires pour guider la décision clinique » dans cette population de femmes jeunes, choix des signatures indéterminé	N/A
SENIORIF, 2021 (IGR, Institut Curie, AP-HP) (6)		N1-2, grade 3, stade 3, pT3, PREDICT NHS ≤ 2% ou ≥ 5% : contre-indication Signature si PREDICT NHS : 2% -5%	N2, grade 3, stade 3, pT3, PREDICT NHS ≤ 2% ou ≥ 5% : contre-indication Signature si PREDICT NHS : 2% -5%
Groupe d'experts à l'Initiative de la Commission Européenne dans le cancer du sein, 2021 (7)		pT1-T2 N0 : Oncotype Dx et Mammaprint seulement pT1-2 N1 : Mammaprint seulement Une stratification préalable du risque clinique est fortement suggérée	pT1-T2 N0 : Oncotype Dx et Mammaprint seulement pT1-2 N1 : Mammaprint seulement Une stratification préalable du risque clinique est fortement suggérée
EUSOMA SIOG, 2021 (8)		N/A	Patientes de plus de 70 ans : « insuffisance de preuve pour l'utilisation des signatures chez la patiente âgée ».
ST GALLEN, 2021 (9)		T1-T2 N0-1 sans plus de précisions sur les critères d'éligibilité : suggestion particulière pour désescalader avec Oncotype Dx (RS≤25) ou Mammaprint (G-Bas)	T1-T2 N0-1 sans plus de précisions sur les critères d'éligibilité : suggestion particulière pour désescalader avec Oncotype Dx (RS≤25) ou Mammaprint (G-Bas)

Patiente ≤ 50 ans ou en préménopause de statut ganglionnaire N1 ou N1mi

- Maintien de la non indication dans le cadre du RIHN par rapport à 2018
- Les résultats montrent clairement (N1) ou suggèrent une présomption (N1mi) de perte de chance sur le plan oncologique pour les patientes en cas de désescalade de la CTA guider par un score génomique favorable. Cette perte de chance sera d'autant plus importante que le risque clinique préalable de récurrence de la patiente est élevé (c'est-à-dire de plus mauvais pronostic). En préménopause ou si ≤ 50 ans, les signatures génomiques ne devraient pas être utilisées dans cette population dans le cadre du RIHN.
- Les résultats en population N1mi restent fragiles et basés sur de petits effectifs insuffisamment matures. Ils doivent être confirmés par les résultats finalisés de RxPONDER.
- Dans cette population, les critères non génomiques habituels devraient conduire à guider la décision thérapeutique.

Patiente ≤ 50 ans ou en préménopause de statut ganglionnaire N0

- Maintien au RIHN sur proposition de la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives de la HAS pour une seule des quatre signatures disponibles (Oncotype Dx) associé à une restriction partielle d'indication dans une sous population bien définie et à des précautions d'encadrement supplémentaires par rapport à 2018
- Les résultats suggèrent une présomption de perte de chance sur le plan oncologique chez les patientes ≤ 50 ans ou en préménopause dont l'importance est mal connue en cas de désescalade de la CTA en lien avec un score génomique favorable/intermédiaire avec Oncotype Dx [RS 11-25] ou favorable avec Mammaprint (G-Bas).
- Concernant les signatures de 2^{ème} génération, l'utilité clinique est indéterminée mais dans un contexte de risque de perte de chance sur le plan oncologique pour les patientes (en l'absence d'étude randomisée disponible)
- Les données disponibles de désescalade avec Oncotype Dx restent fragiles et incertaines en cas de score génomique très favorable (RS ≤ 15)⁵ chez les patientes à risque clinique intermédiaire/Haut (Clin-Haut selon Adjuvant !). Des données plus matures de TAILORx à 5 ans et 10 ans et en analyse per protocole seront nécessaires pour confirmer l'absence de risque liée à une désescalade guidée par un score génomique très favorable (RS ≤ 15) avec Oncotype Dx. L'essai OFSET en cours cherche à déterminer la stratégie thérapeutique optimale en lien avec le score génomique d'Oncotype Dx dans cette population en préménopause. Une remontée des données d'utilisation dans le cadre du RIHN seront également nécessaires (respect de la population cible 2023, proportion pT1c vs pT2, si pT2 : répartition tumeur (T) ≤ 3cm, ou T = 3 – 4cm ou T = 4 – 5cm ; âge ≤ 40 ans et ≤ 35 ans)
- Avec un volume estimé par la HAS entre 350 et 800 tests par an, la population cible en 2023 du RIHN chez les patientes en préménopause ou si âge ≤ 50 ans en lien avec le test Oncotype Dx exclusivement (RS 0-15 : désescalade) doit présenter les caractéristiques suivantes :
 - pT1c grade 2 N0 si le gain prévisible de la CTA est ≥ 2% de survie à 10 ans selon PREDICT NHS (afin de limiter le risque de sur-traitement induit par la signature dans cette sous population à risque intermédiaire/Bas ;
 - pT2 grade 2 N0. Au-delà d'une taille tumorale de plus de 3 cm, les professionnels devront discuter attentivement cette décision de signature en vue de guider une désescalade en prenant en compte globalement et pour chaque patiente : la taille tumorale, l'indication néoadjuvante, son âge (notamment si âge ≤ 40 ans) et son risque de perte de chance accepté sur le plan oncologique dans le cadre de la décision médicale partagée afin de limiter le risque de sous traitement induit par une signature dans cette sous population à risque intermédiaire/Haut. En effet, la conservation d'un bénéfice potentielle de la CTA en préménopause en dépit d'un score génomique très favorable (RS 0-15) est possible au regard des données extrapolables de RxPONDER pour un RS 0-13 (analyse pré-spécifiée) ou de RS 0-10 (analyse post-hoc).
- Les précautions supplémentaires à prendre dans cette sous population en préménopause sont :
 - Garantir une décision médicale partagée avec la patiente basée sur un niveau d'information suffisant comprenant l'existence d'un risque mal connu de perte de chance sur le plan oncologique de mécanisme encore mal compris, l'utilisation d'un test encore non validé par la HAS dans le cadre du RIHN et le recueil des préférences de la patiente en matière thérapeutique (refus notamment) ; celle-ci ayant pris connaissance de son estimation de gain prévisible en cas de CTA. Un arbitrage personnel de la patiente est fortement attendu entre sa peur de la récurrence et sa peur des conséquences liées à la toxicité du traitement.
 - Un avis collégial au cas par cas est systématiquement requis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et après information puis accord de la patiente, en veillant bien à respecter le cadre des non indications de signature dans le cadre du RIHN. En cas

⁵ Dans le sous-groupe des patientes ≤ 50 ans et à risque intermédiaire/haut (Clin-Haut selon Adjuvant !), seulement 64 patientes avaient un RS [0 – 10] (4% de l'effectif global de cette strate) et 145 patientes ont un RS [11-15] (2% de l'effectif global de cette strate) pour 14 événements observés sur la survie sans maladie invasive et seulement 6 récurrences métastatiques à distance.

d'utilisation nécessaire de PREDICT NHS, une vigilance particulière devra être apportée par les professionnels à l'âge de la patiente ; cet outil certifié selon les normes ISO européennes présentant dans sa version actuelle (v2.2) encore des limites connues d'estimation du risque en population très jeune (âge ≤ 35 ans) en dépit des nombreuses mises à jour effectuées sur plus de 23 000 patientes à ce jour.

Patiente en postménopause ou de plus de 50 ans et dont l'âge se limite à moins de 70 ans de statut ganglionnaire N0/N1mi/N1

- Élargissement des indications à une population bien définie N1 et restriction des indications au-delà de 70 ans par rapport à 2018
- Il existe une présomption d'utilité clinique des signatures génomiques de 1^{ère} génération en cas de désescalade de la CTA guidée par un score génomique favorable devant des données plutôt rassurantes et convergentes.
- Ces résultats restent fragiles car ils restent « intermédiaires » dans l'attente des résultats finalisés de l'étude RxPONDER (en population N1 et N1mi) et en raison du risque élevé de biais des études randomisées disponibles du fait notamment i) de la non-observance du traitement assigné dans le bras CTA dans près de 20% des cas , ii) de l'inclusion d'une proportion non négligeable de patientes de 70 ans et plus (TAILORx :7% - RxPONDER : 17%) chez qui le bénéfice de la CTA est habituellement perçu comme relativement marginal.
- En postménopause, ces éléments sont en faveur d'une dilution du risque de perte chance sur le plan oncologique observé dans les études et en analyse avec intention de traiter par rapport au risque des patientes observantes à la décision thérapeutique en soins courants.
- L'utilité clinique des signatures de 2^{ème} génération est indéterminée. Les données de l'essai OPTIMA avec Prosigna devrait être disponibles en 2026. Aucun essai randomisé en cours de réalisation n'est connu à ce jour avec Endopredict.
- Avec un volume estimé par la HAS d'environ 5 000 tests par an, la population cible de 2023 en postménopause ou chez des patientes de plus de 50 ans mais avec un âge limite de 70 ans présente les caractéristiques suivantes :
 - pT2 grade 2 N0
 - pT1c ou pT2 grade 2 N1mi ou N1
 - pT2 grade 1 N1
- Il sera nécessaire de disposer pour la prochaine réévaluation de données plus matures de TAILORx à 5 ans et à 10 ans notamment chez les patientes à risque clinique intermédiaire/haut (Clin-Haut selon adjuvant !) en postménopause et/ou de plus de 50 ans. De même, les analyses spécifiques à la sous population de 70 ans et plus seront nécessaires.

Description des algorithmes d'estimation standardisée du risque clinique préalable ayant permis d'identifier la nouvelle population cible du RIHN en 2023

- La valeur ajoutée du rapport d'évaluation de 2023 par rapport à celui de 2018 repose en grande partie sur l'identification du recours privilégié à une stratégie de prescription standardisée des signatures en deux temps au moyen d'algorithmes cliniques suffisamment établis dans la littérature touchant aux signatures.
- L'identification de la nouvelle population cible du RIHN en 2023 est maintenant médicalement centrée sur la stratification du risque clinique préalable de récurrence de chaque patiente et non plus sur un critère anatomopathologique exclusivement établi sur avis d'experts comme en 2018 (grade histo-pronostique 2) ;
- Les deux algorithmes retenus dans le cadre de ce travail ont été les suivants :

- i/ Adjuvant ! v8.0 avec HER2 comme outil de tri préalable : seul outil clinique utilisé pour stratifier le risque clinique préalable des patientes dans les différents essais randomisés ayant évalué les signatures ou ceux en cours de réalisation⁶. L'accès à l'algorithme en ligne étant encore difficile, le rapport a reproduit les deux populations stratifiées selon le risque clinique de récurrence (Clin-Bas intermédiaire/Bas : pT1 grade 1 ; pT2 grade 1 et 2 N0 ; pT1ab grade 3 N0 ; Clin-Haut intermédiaire/Haut : pT1c grade 2 N1, pT1c grade 3, pT2 grade 1 N1, pT2 grade 2, pT2 grade 3)
- ii/ PREDICT NHS v2.2 comme outil de sécurisation de la décision (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>) : préconisé notamment par le NICE-NHS au Royaume Uni, l'AJCC/TNM aux Etats-Unis, le SENORIF en France. Son interface est accessible en ligne gratuitement et en français. Cet outil clinique est certifié dans le cadre de la directive 93/42/ECC de la Commission européenne portant sur les dispositifs médicaux.
 - Insuffisamment connu de certains professionnels français, PREDICT NHS est préconisé par la HAS dans le strict cadre du RIHN et pour aider à la décision de signature ; cela ne relève donc pas d'une recommandation à destination des professionnels pour les guider de manière générale dans leurs choix thérapeutiques concernant toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein.
 - Des mises à jour de PREDICT NHS (v2.3) seraient prévues prochainement pour optimiser les performances prédictives de l'algorithme (ajout des récepteurs à la progestérone). Une recalibration serait aussi prévue pour corriger une surestimation globale de la mortalité à l'aide de données plus spécifiques et encore plus récentes.

⁶ OFSET : Essai randomisé sur près de 4 000 patientes évaluant l'utilité clinique des stratégies thérapeutiques guidées par Oncotype Dx en préménopause -débuté en août 2023 - NCT05879926

Perspectives

Une actualisation avec réévaluation du service attendu sera programmée dès la publication de deux essais randomisés en cours : analyse finale de RxPONDER en population N1 (Oncotype Dx) et des résultats d'OPTIMA attendus en 2026 en population à risque clinique intermédiaire/haut et élevé de stade 3 (Prosigna). Les résultats de l'essai OFSET en préménopause (Oncotype Dx) débuté en 2023 ne seront pas disponibles avant plusieurs années.

Les résultats les plus matures de TAILORx à 5 ans et à 10 ans (toutes les patientes ayant au moins 10 ans de suivi) devraient pouvoir être obtenus en préménopause et en postménopause chez les patientes à risque intermédiaire/Haut selon Adjuvant ! ; les données cliniques comparatives en population de 70 ans et plus également (TAILORx et RxPONDER).

Des analyses de bases de données françaises ou de registres prospectifs de patientes atteintes d'un cancer du sein disposant d'échantillons tumoraux archivés serait nécessaires. L'estimation de la valeur ajoutée pronostique des signatures génomiques au-delà d'un algorithme clinique bien établi (PREDICT NHS) serait utile en vue de développer et puis de proposer aux patientes un modèle clinico-génomique complet et valide.

Des données de sécurité rassurantes sur le plan oncologique chez les patientes ≤ 50 ans ou en préménopause ayant été désescaladé sur la base d'une signature seront aussi nécessaires. Le soutien d'institutions comme l'INCa et l'Assurance Maladie pour obtenir des données de prescriptions (registre FRESH) ou du réseau UNICANCER pour ses registres spécifiques (registre CANTO) seront aussi nécessaires.

Préambule

La Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie pour inscrire à son programme de travail 2022, l'actualisation du rapport d'évaluation technologique publié en janvier 2019 concernant l'utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce.

Pour rappel, 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 avait défini à l'issue de cette première évaluation une population cible restreinte 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].

La HAS avait également reconnu l'intérêt potentiel des signatures génomiques comme outil complémentaire d'aide à la décision thérapeutique dans le contexte actuel de développement d'une médecine de précision. À ce titre, la HAS avait donc souligné la nécessité de poursuivre la recherche clinique visant à valider l'utilité clinique des signatures génomiques au sein de la population d'intérêt en France. Des études visant à satisfaire cet objectif sont en cours.

Pour autant, la présente actualisation a été motivée par la disponibilité de nouvelles données transmises par les fabricants et par l'apparition d'une controverse entourant la capacité de ces tests à guider correctement la désescalade de chimiothérapie adjuvante (CTA) chez les patientes les plus jeunes non ou préménopausées.

La présente actualisation n'a donc pas pour objectif de statuer sur le remboursement pérenne des signatures génomiques (les études d'intérêt étant toujours en cours) mais de préciser la population cible de ces signatures compte tenu des nouvelles données disponibles.

S'agissant d'une actualisation du travail réalisé en 2019, le périmètre d'évaluation et les exigences méthodologiques sont les mêmes que ceux définis précédemment.

1. Rappel des éléments contextuels

Dans son avis du 09 janvier 2019⁷, la HAS a conclu à quatre Service Attendu (SA) insuffisants pour les quatre signatures génomiques commercialisées en France dans le cancer du sein, quant à la valeur ajoutée authentifiée en 2018 pour améliorer la décision de chimiothérapie adjuvante (CTA) comparativement à la stratégie de référence basée sur les critères clinico-pathologiques (CCP) habituels chez les patientes en incertitude décisionnelle avérée. Ces avis défavorables ont été émis en raison de données d'utilité clinique insuffisantes pour les deux signatures de 1^{ère} génération (Oncotype Dx, Mammaprint) et totalement absentes pour les signatures de 2^{ème} génération (Prosigna, Endopredict).

1.1. Signatures génomiques : finalités et principes d'évaluation

Les quatre signatures génomiques commercialisées en 2023 restent les mêmes qu'en 2018 (cf. Annexe 1.) : 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.

La taille tumorale (T) et le statut ganglionnaire (N) peuvent être intégrés aussi au score génomique obtenu pour former un score clinico-génomique définissant la nature des signatures de 2^{ème} génération (Prosigna, Endopredict).

Si la finalité de la signature est **pronostique** alors un groupe de patientes ayant un score génomique défavorable doit être associé à un risque de récurrence plus élevé qu'un autre groupe ayant un score génomique favorable, tout autre facteur pronostique étant comparable par ailleurs (CCP, traitements reçus) (10).

Si la finalité de la signature est **prédictive** (valeur prédictive d'efficacité relative) alors un groupe de patientes ayant un score génomique favorable doit être associé à une meilleure chimio-sensibilité (pour une CTA reconnue efficace) qu'un autre groupe ayant un score génomique défavorable chez qui cette efficacité pourra être plus faible ou inexistante.

L'utilité clinique d'une signature est démontrée si son utilisation permet de classer plus efficacement les patientes et d'améliorer leur devenir clinique (bénéfice absolu) ou leur qualité de vie par rapport aux décisions basées sur la stratégie de prise en charge existante. Cette démonstration doit être réalisée dans le cadre d'un essai comparatif bien conduit (10).

1.2. Chimiothérapie adjuvante

La CTA est un traitement cytotoxique reçu en postopératoire permettant de réduire le risque de récurrence tumorale (notamment les métastases à distance) et donc le risque de décès prématuré par cancer du sein mais au prix d'une toxicité médicamenteuse induisant des événements indésirables de gravités diverses. La CTA doit donc être réservée à des patientes qui tireront *a priori* un bénéfice clinique individuel suffisant au regard de cette toxicité.

⁷ Avis n° 2019.0003/AC/SEAP du 9 janvier 2019 du collège de la Haute Autorité de santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_2899755/fr/avis-n-2019-0003/ac/seap-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-des-signatures-genomiques-oncotype-dx-mammaprint-endopredict-et-prosigna-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce

La décision d'administration d'une CTA est d'autant plus appropriée que le risque de récurrence d'une patiente est important (aspect pronostique) et que l'efficacité attendue du protocole choisi est élevée (aspect prédictif d'efficacité). Un traitement peut être efficace mais au regard de la toxicité induite, peu bénéfique à titre individuel pour une patiente dont le pronostic est excellent (maladie peu agressive et bien localisée).

1.3. Données de prescription de la chimiothérapie en France

Les données préliminaires du registre national français CANTO sur des données colligées de mars 2012 à janvier 2015 portaient sur 3 317 patientes RH+/HER2- de stade 1-3 (RH+/HER2- : 78 % de l'effectif) (11). Dans cet échantillon proche de la population préalablement ciblée dans le cadre de cette évaluation (RH+/HER2- de stade 1-2), une prescription de chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) était observée dans 42 % des cas⁸ ; 59 % des cas en situation de préménopause et pour 33 % des patientes en postménopause (12). Si l'on considère qu'en contexte RH+/HER2-, une chimiothérapie est reçue en adjuvant dans 85 % des cas selon les données récentes de l'Assurance Maladie piloté par l'INCa (registre FRESH) (13), la proportion de CTA parmi les patientes chez qui cette question se pose (c'est-à-dire hors indication préalable de chimiothérapie néoadjuvante) serait **hors génomique - de l'ordre de 55 % chez les patientes en situation de préménopause et moins de 30 % des cas chez celles en postménopause**. Au sein du registre CANTO, le taux de chimiothérapies (néo ou adjuvante) restait stable - de l'ordre de 53 % des cas, tous statuts histo-moléculaires confondus - entre les remontées sur la période 2012 à 2014 (n = 4 262 ; avant l'accès des signatures au RIHN en avril 2016) (12) et une autre publication du même registre allant de 2012 à octobre 2018 (n = 12 000 patientes ; incluant la date d'accès des signatures au RIHN en avril 2016) (11).

1.4. Enjeu de l'évaluation des signatures génomiques

En raison de l'évolution des connaissances et du nombre croissant de critères entrant dans l'estimation du risque de récurrence, dont le score génomique d'une signature fait partie, la décision de prescrire ou non une CTA devient de plus en plus complexe (14). Il est par conséquent nécessaire de démontrer l'impact décisionnel et clinique favorable (utilité clinique) du recours à une signature complémentaire au travers de sa capacité à classer plus efficacement les patientes comparativement aux décisions basées uniquement sur les CCP conventionnels. Ces derniers qui prennent en compte plusieurs paramètres (classification TNM, statut histo-moléculaire, expression des récepteurs hormonaux, grade histo-pronostique, âge de la patiente...) permettent également d'estimer le risque de récurrence (aspect pronostique) et, pour certains, l'efficacité relative probable de la CTA (aspect prédictif) en vue de guider le choix thérapeutique de chaque patiente. **L'objectif médical des signatures génomiques est la baisse du nombre de prescriptions de CTA pour améliorer la qualité de vie des patientes et la tolérance aux traitements à la condition de ne pas impacter défavorablement le risque de récurrence à plus long terme**, chez des patientes qui recevront systématiquement une hormonothérapie (HT) adjuvante dans le cadre d'une tumeur hormonosensible et de pronostic plus favorable que d'autres statuts histo-moléculaires (ici, RH+/HER2-) et à un stade localisé et précoce de la maladie (stade 1-2). C'est pour cette raison que les études se limitant à l'impact sur la décision de CTA ne sont pas suffisantes.

Conformément au périmètre défini lors de la précédente évaluation de 2019, cette actualisation exclut la décision de chimiothérapie néoadjuvante (sur la base d'une biopsie préopératoire) de même que la décision de radiothérapie ou d'HT guidée par une signature génomique.

⁸ Ces informations sont contenues dans la partie supplément TABLE S2 de la publication de Ferreira *et al.*, 2019 (12)

2. Problématiques soulevées par les signatures génomiques

2.1. Vigilance dans le développement des signatures génomiques en oncologie

Au début des années 2010, les difficultés inhérentes au développement des signatures génomiques, ainsi que le niveau de validation requis pour autoriser le passage à la phase suivante des essais cliniques ont entraîné des débats aux Etats-Unis (15, 16). Ces difficultés méthodologiques et éthiques ont conduit l'*US National Cancer Institute* (NCI) à la mise en place d'une « *check-list* » destinée aux acteurs de la recherche et aux décideurs. Elle répertorie les exigences minimales à remplir pour qu'un nouveau marqueur de nature « *omic* » puisse éthiquement guider le choix des traitements chez des patients dans un essai clinique (17, 18). Cette prise de conscience et l'extrême prudence des institutions du cancer américaines ont été accentuées par la découverte d'une fraude massive d'un oncologue-chercheur ayant développé plusieurs signatures génomiques susceptibles de guider l'administration de chimiothérapie, cancer du sein inclus. Cette fraude a conduit à la rétractation dès 2011 des articles concernés dans des revues à comité de lecture à forte notoriété (*New England Journal of Medicine*, *Nature Medicine*, *JAMA*) (19-22). Cette enquête a conduit à l'arrêt prématuré de trois essais qui évaluaient les résultats cliniques de décisions thérapeutiques basées sur ces signatures défectueuses (23).

2.2. Nouvelles données de sécurité dans le cancer du sein et leur impact sur les recommandations actuelles

2.2.1. Vers une restriction générale d'utilisation des signatures en préménopause ?

Les premières données en population préménopausée de l'essai RxPONDER avec le test Oncotype Dx rapportées sous forme de communication orale à San Antonio (24) ont suscité suffisamment de controverses pour être discutées en 2021 dans les recommandations internationales de Saint Gallen (9). Des analyses exploratoires d'un autre essai, cette fois-ci avec Mammaprint (MINDACT), ont été également motivées, réalisées et publiées dans cette sous population, ainsi que d'autres analyses intermédiaires successives de RxPONDER (25-27). Ce sujet de controverse concerne le maintien de l'efficacité relative et le bénéfice absolu cliniquement significatif de la CTA sur la récurrence et la survie dans le sous-groupe (stratifié) des patientes préménopausées pN1/N1mic (85 % Clin-Haut selon Adjuvant !) en dépit d'un score génomique favorable [Oncotype Dx ; RS 0-13 et 14-25] (2). Ce différentiel d'efficacité relative de la CTA avait été préalablement observé avec Oncotype Dx dans TAILORx, où le risque clinique préalable de récurrence (*via* Adjuvant !) mais aussi l'âge de la patiente (\leq ou $>$ 50 ans) semblaient, tous deux, devoir être pris en compte pour utiliser la signature en population N0 (28, 29). En contexte français et international, ces résultats cohérents entre les études ont commencé à impacter les recommandations- suffisamment récentes pour intégrer les données préliminaires de RxPONDER- concernant l'utilisation des signatures chez les patientes les plus jeunes (2, 3, 6). Dans le référentiel francilien (IGR, Institut Curie, AP-HP), cette restriction d'utilisation propose l'absence d'indication des signatures chez les patientes à très bas risque clinique (pT1 pN0-N1m grade1 Ki67 bas et sans embolies) et la contre-indication de celles-ci chez les patientes préménopausées N1, mais aussi chez celles ayant une tumeur pT3, ou de grade 3, ou postménopausées N2-3, en raison du

bénéfice jugé soit trop faible, soit trop élevé de la CTA chez ces différentes populations (6). Pour ces professionnels franciliens, l'algorithme clinique PREDICT⁹ NHS 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 *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dans son rapport d'évaluation de 2018 (30). Les référentiels d'Occitanie et de Normandie révisés en 2022 (tenant compte donc des données préliminaires de RxPONDER) contre indiquent aussi les signatures chez les patientes préménopausées N1 (3, 4). *A contrario*, l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) en 2022 et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2023 ne jugent pas nécessaire à ce stade, sur la base des mêmes données, de restreindre l'usage des signatures chez des patientes en préménopause et de statut N1 choisissant plutôt de proposer aux oncologues qui le souhaitent, l'intensification des traitements hormonaux comme alternative à la CTA par le recours à un blocage ovarien complémentaire et mise en ménopause artificielle des patientes (1, 5).

État des lieux des recommandations récentes, ayant intégré les données préliminaires de RxPONDER, concernant l'utilisation des signatures génomiques en postménopause N0-1 et en préménopause N0 dans le cancer du sein de stade précoce :

- **en population préménopause N0 (ou de 50 ans et moins) et en postménopausées N0-1 (ou de plus de 50 ans)**, l'utilisation des quatre signatures est une option envisageable (1, 2, 9) ;
- **chez les patientes préménopausées N0, mais à haut risque clinique sur d'autres critères que la statut ganglionnaire (Clin-Haut selon Adjuvant !)**, à l'exception d'une mise en garde formulée, la place des signatures génomiques n'est pas indiquée spécifiquement, à titre d'exemple le *Cancer Care Ontario* en 2022 écrit : « *Les patientes de 50 ans et moins [de statut N0] peuvent toujours bénéficier de la CTA en dépit d'un score génomique favorable. Le risque génomique [des quatre signatures] devrait être interprété avec précaution et les décisions [de CTA ou non] devraient être prises en considérant les autres [CCP à disposition]* » (31).

2.2.2. Un mécanisme d'échappement encore mal compris en préménopause

Chez les patientes en préménopause, le maintien de l'efficacité observée de la CTA (démontrée comme efficace antérieurement dans les essais thérapeutiques) mais **en dépit d'un score génomique favorable** est encore mal compris par la communauté médicale (9). La cause de ce phénomène pourrait correspondre à une limite intrinsèque de la génomique tumorale chez ces patientes jeunes (spécificité tumorale ?) et/ou extrinsèque qui serait en rapport avec l'aménorrhée induite par la CTA et non à son effet antitumoral cytotoxique¹⁰. L'ESMO considère ainsi que « *des données complémentaires sont nécessaires pour guider la pratique clinique et pour déterminer si le bénéfice observé [de la CTA] provient de sa cytotoxicité propre ou de son effet inducteur de suppresseur de la fonction ovarienne* » (5). C'est dans ce contexte d'incertitude que les investigateurs coordonnateurs des trois essais randomisés multicentriques sur les signatures déjà publiés dans le cancer du sein (TAILORx, RxPONDER, MINDACT) ont rédigé un article en commun en 2021 invitant la communauté oncologique « *à conduire un nouvel essai dédié exclusivement aux patientes préménopausées afin de démontrer*

⁹ <https://breast.predict.nhs.uk/tool>

¹⁰ <https://ascopost.com/issues/february-10-2022/rxponder-trial-another-step-in-defining-which-patients-with-breast-cancer-may-be-spared-adjuvant-cytotoxic-chemotherapy/>

si la CTA peut ajouter un bénéfice significatif à un blocage hormonal optimal en cas de signature à risque [génomique] favorable », [...] « seule façon [selon eux] d'éteindre cette controverse », ils appelaient par ailleurs « à réactiver de toute urgence l'effort de collaboration internationale afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique [de ces patientes] » (32). Cet essai randomisé avec Oncotype Dx est en cours de protocolisation et d'enregistrement (OFSET : NCT05879926) dans une population en **préménopause N0 (RS 16 – 25 si Clin-Haut et RS 21 -25 si Clin-Bas selon Adjuvant !)** et N1 (RS 0-25). Le schéma d'étude consistera chez des patientes recevant toutes un blocage ovarien complet (HT + supprimeurs ovariens) à recevoir ou non de la CTA selon le bras de randomisation assigné.

2.2.3. Limite d'âge et pertinence d'utilisation des signatures dans le cancer du sein RH+/HER2-

Chez les patientes de 70 ans et plus ayant une tumeur RH+ HER2-, « l'HT seule est la référence du traitement systémique adjuvant » dans le référentiel francilien 2021 (IGR, Institut Curie, AP-HP) ; la CTA étant dans ce contexte « une option » à discuter et surtout à justifier en staff multidisciplinaire « en [ayant] connaissance d'un avis spécifique gériatrique » (6). Dans le même temps, les recommandations internationales élaborées par des onco-gériatres spécialisés dans le cancer du sein (SIOG¹¹, EUSOMA¹²) ont conclu la même année, et au terme d'une revue systématique, « sur l'insuffisance des preuves [à ce stade] concernant l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes âgées [c'est-à-dire de plus de 70 ans dans le document], [comme sur leur capacité] pronostique ou prédictive et sur le besoin essentiel d'y intégrer les informations relevant de l'état général des patientes pour améliorer les performances prédictives de ces tests chez la personne âgée » (8). Cet état des lieux se justifiait selon eux par « l'exclusion des études de validation des patientes les plus âgées et la non prise en compte du risque compétitif [de décès par d'autres causes à cet âge] ». Selon ce panel d'experts internationaux, un score génomique défavorable (prenant l'exemple d'Oncotype Dx) ne prédirait pas automatiquement l'existence d'un bénéfice de la CTA chez ces patientes âgées. Les auteurs mettaient alors en avant les résultats en attente de « l'étude ASTER 70s pour clarifier le rôle des signatures génomiques dans cette population » (8).

Résultats récemment publiés de l'essai randomisé multicentrique franco-belge ASTER 70s avec la signature Grade Génomique dans le cancer du sein (PHRC 2011, GERICO11/PACS10, UNICANCER : NCT01564056) :

Le Grade Génomique est une signature génomique dans le cancer du sein développée dans un cadre de recherche académique et faisant appel à la technique RT-PCR. Elle a été retenue par UNICANCER pour guider la décision de CTA des patientes de 70 ans et plus RH+/HER2- dans le cadre d'un essai randomisé multicentrique de grande ampleur. Le développement (33), la temporalité de construction (période 2006-2007), l'étape de validation (34) et les capacités prédictives (35) de cette signature sont relativement similaires à celles des signatures actuellement commercialisées (notamment celles de 1^{ère} génération).

Le schéma de cet essai thérapeutique conçu par des onco-gériatres français (Institut Curie) avait pour objectif de répondre à la question de l'intensification de la prise en charge (par administration de CTA) en cas de score génomique défavorable plutôt qu'à celle de la désescalade¹³ ; la CTA étant

¹¹ International Society of Geriatric Oncology

¹² European Society of Breast Cancer Specialists

¹³ <https://dailynews.ascopubs.org/doi/chemo-plus-endocrine-therapy-does-not-improve-survival-older-patients-her2-negative> (consulté le 21 avril 2023)

actuellement considérée comme optionnelle avec un bénéfice marginal chez ces femmes (36). L'analyse finale de cet essai randomisé ($n = 1\,089$ patientes ; 73 centres) récemment publiée sous forme d'abstract à l'ASCO 2022 (37) puis repris sur le site de l'ESMO¹⁴ n'a pas été en mesure de valider l'objectif principal du bénéfice sur la survie globale de la CTA chez ces patientes ayant un score génomique défavorable (HR : 0,85 $p = NS$; bénéfice de la CTA sur la survie : -0,8 % à 4 ans).

2.3. Analyse descriptive des évaluations étrangères depuis le précédent avis de la HAS

Depuis 2019, la HAS a identifié **sept nouvelles évaluations technologiques** réalisées par ses homologues étrangers en rapport avec les signatures génomiques dans le cancer du sein en contexte adjuvant (cf. recherche documentaire en Annexe 2.).

Rapport du MSAC 2019 (Oncotype Dx) - Rapport du MSAC de 2021 (Mammaprint, Prosigna, Endopredict) : L'agence australienne concluait son rapport de 2019 concernant Oncotype Dx (38) ainsi : « *Après avoir considéré le niveau de certitude des preuves disponibles des données comparatives [...] ; le MSAC a décidé de ne pas appuyer la décision de financement public de cette signature génomique dans le cancer du sein de stade précoce [...] car sa capacité à identifier les patientes qui pourraient être épargnées en toute sécurité d'une CTA complémentaire à l'hormonothérapie n'a pas été démontrée avec le nouvel essai (TAILORx)* ». En 2021, la même agence concluait de la même manière au sujet des trois autres signatures (Mammaprint, Endopredict et Prosigna) (39) : « *Après avoir considéré le niveau de certitude des preuves disponibles des données comparatives [...] ; le MSAC a décidé d'appuyer la décision de financement public pour aucune des trois signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Le MSAC reconnaît que ces tests apportent une information pronostique modeste, toutefois aucun déposant n'a apporté de preuves suffisantes de valeur ajoutée vis à vis de la stratégie existante habituelle [...]. Le MSAC a confirmé que la capacité prédictive [d'efficacité] n'a été correctement démontrée pour aucune des signatures concernées* ».

Rapport du NIPH (2019) : L'agence norvégienne concluait son rapport concernant la signature Prosigna de cette façon (40) : « *Nous n'avons pas identifié d'études comparatives où les patientes étaient assignées à une strate de risque clinique avec ou sans Prosigna avec un suivi clinique. Sans ce type de comparaison, il est difficile d'estimer l'utilité clinique de Prosigna. [...]. Il existe probablement une association statistique entre [le score de] Prosigna et le risque observé de métastase à distance de cancer du sein. Toutefois, il est difficile de déterminer à quel niveau de contribution l'information pronostique de Prosigna se répercute sur l'amélioration du devenir clinique [des patientes] en matière de réduction des récurrences et du nombre de CTA* ».

Rapport de l'IQWiG (2020) : L'agence allemande a actualisé jusqu'en septembre 2019 sa précédente évaluation favorable concernant le test Oncotype Dx en population N0 sur la base de l'essai TAILORx (41). Cette mise à jour avait vocation à déterminer si une extension des conclusions avec Oncotype Dx (test de référence) pouvait être applicable à d'autres signatures commercialisées (Mammaprint, Prosigna et Endopredict) au regard des études de concordance disponibles entre tests (capacité d'interchangeabilité entre Oncotype Dx et les autres signatures). En conclusion, les auteurs notaient « *que les résultats [portant sur la mortalité globale et le risque de métastases en cas de score génomique favorable entre chaque test étaient] largement basés sur des études ayant un niveau faible de certitude.*

¹⁴ <https://www.esmo.org/oncology-news/no-survival-benefit-for-adding-adjuvant-chemotherapy-to-endocrine-therapy-in-older-patients-with-er-positive-her2-negative-breast-cancer-with-high-genomic-grade-index>

[...] Les problèmes clés résident [selon eux] au niveau de la faible concordance entre la décision guidée par Oncotype Dx et celles les autres signatures, de même que dans les proportions différentes de patientes assignées à un score génomique favorable (ou à faible risque). Une comparaison isolée des taux de récurrence entre signatures en cas de score génomique favorable devrait être donc considérée comme très problématique, spécialement dans ce contexte de faible concordance [entre tests] ».

Rapport de l'Ontario Health (2020) : L'agence régionale de l'Ontario a réalisé une mise à jour de toutes les études pronostiques et prédictives existantes et les études d'impact sur la prescription de CTA jusqu'en novembre 2018 (42). Cette sélection peu restrictive des études éligibles est différente de celles réalisées dans les autres rapports étrangers et des exigences méthodologiques retenues par la HAS en 2019. En s'appuyant également sur une analyse médico-économique et sur une enquête auprès de patientes, les auteurs concluaient que « *les signatures génomiques peuvent prédire la récurrence de cancer du sein et la survie. Certains tests pourraient aussi prédire l'efficacité de la CTA. Elles conduisent à un changement dans les décisions de CTA et augmentent généralement la confiance des cliniciens dans leurs préconisations.* ». Si la conclusion semble favorable, aucune décision de remboursement n'est explicitement formulée dans le document.

Rapport du MSSS (2021) : Depuis 2012, la signature Oncotype Dx est remboursée en population N0/N1mic au Québec. Ce nouveau rapport est un document « *intermédiaire* » (43), car les auteurs restent dans l'attente des données consolidées de RXPONDER en population N+ (1 à 3 ganglions envahis). Ils proposent d'élargir par anticipation la prise en charge du test Oncotype Dx chez les patientes exclusivement N1 si celles-ci sont postménopausées.

Rapport de l'HIQA (2023) : L'agence irlandaise a récemment procédé à une revue rapide pour évaluer les tests Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna et Endopredict sachant que le système de soins irlandais remboursait d'ores et déjà le test Oncotype Dx (44). Le rapport ne fait pas état de décisions explicites de remboursement relatives aux quatre tests évalués. Toutefois les auteurs concluaient que « *l'avis [scientifique] en lien avec les signatures génomiques dans les précédents rapports d'évaluation technologique et les recommandations professionnelles varient substantiellement, en dépit d'un corpus de données largement similaire. [...]. Dans cette revue, les performances pronostiques des quatre tests sont comparables. Trois tests sont indiqués pour être prédictif d'efficacité (Oncotype Dx, Mammaprint, Endopredict), dont deux à travers un essai randomisé (Oncotype Dx, Mammaprint). Prenant en compte les limites notables des données disponibles, la capacité prédictive est comparable parmi les patientes N0 et plus importante pour Oncotype Dx parmi les patientes N+* ». Les auteurs concluaient sur le besoin de **création d'un registre national pour collecter les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes** ayant reçu une signature génomique dans le pays et l'intérêt de développer **un référentiel de bonne pratique à destination des professionnels** pour les aider « *à déterminer la population cible (ou sous-groupes) dans laquelle ces tests devraient être réservés, la méthode d'échantillonnage et de préparation tumorale appropriée et l'interprétation des résultats de ces tests* ».

2.4. Utilisation en France des signatures génomiques

2.4.1. Population cible du RIHN (depuis 2019)

La HAS dans son précédent rapport de 2019 a défini la population cible dans laquelle ces tests devraient être réservés et a ainsi préconisé dans son précédent avis de restreindre la population éligible au financement par le RIHN (qui n'était pas définie au moment de sa création en avril 2016) à une minorité de patientes en **incertitude décisionnelle avérée** (cas équivoque sans discordance clinico-

pathologique majeure) pour garantir à la fois **la sécurité** (absence d'indication claire de CTA) et **la pertinence** (exclusion des petites tumeurs de très bon pronostic) **de cette prescription**.

Rappel de la population cible proposée depuis 2019 dans le cadre du RIHN :

« Les patientes présentant un adénocarcinome infiltrant (de préférence canalaire) hormonodépendant (RH+), HER2-, de taille comprise entre 1 et 5 cm (pT1c-2), de grade 2 sans envahissement ganglionnaire (pN0) ou limité à un micro-envahissement (pN1mic), pour lesquelles a été menée une vérification de l'absence d'indication préalable de CTA basée sur des critères tels que l'âge de la patiente ou la présence ou non d'emboles lymphovasculaire ».

L'avis précisait que « dans l'attente des résultats de trois essais [dont l'essai RxPONDER] en cours dans une population à haut risque clinique (notamment N+), l'utilisation [de ces tests] ne pouvait être indiquée en vue d'une désescalade thérapeutique chez les patientes [présentant] un envahissement ganglionnaire macrométastatique (patientes N+) ou [présentant] une indication préalable de CTA sur des critères de mauvais pronostic ».

2.4.2. Enquête sur le niveau de connaissance relatif aux signatures par les oncologues français (PROCURE)

L'enquête européenne PROCURE a été réalisée début 2021 (45) et a permis de recueillir dans ce cadre, **l'opinion de 29 cliniciens français spécialisés en onco-sénologie**¹⁵ concernant l'utilisation des signatures génomiques dans leur activité (46).

Retour en contexte français

Deux tiers des experts français pensaient que ces signatures étaient principalement pronostiques alors qu'un tiers pensaient qu'elles servaient préférentiellement à prédire l'efficacité de la CTA (divergence accentuée à l'échelle européenne). **Pour 31 % du panel de cliniciens français, les patientes de 40 ans et moins étaient à écarter de cette prescription.** En dépit des préconisations de la HAS, certains cliniciens considéraient que leurs patientes pouvaient bénéficier d'une signature génomique lorsque la tumeur n'était pas hormonosensible (RH-) pour 17 % d'entre eux, en cas de tumeur HER2+ dans 7 % des cas, ou triple négatif pour 6 % des et même de stade 3 (pN2-3) dans 3 % des cas (proportion de mésusage accentué à l'échelle européenne). **Les auteurs français concluaient au besoin persistant de formation des professionnels français, même expérimentés, concernant le bon usage des signatures.**

Retour en contexte européen

À l'échelle européenne (133 répondants ayant une expérience de 15 ans et plus pour une moitié d'entre eux), un peu moins de 60 % des experts consultés justifiaient principalement leur prescription de signature par l'incertitude entourant le bénéfice de la CTA et un peu moins de 30 % par l'utilisation d'un outil de stratification du risque clinique préalable de récurrence (Adjuvant ! par exemple). À cette échelle, **le consensus n'était pas atteint** concernant l'utilité clinique des signatures **en préménopause** (62 % d'accord) ou pour l'utilisation de celles **dites de 2^{ème} génération** (66 % d'accord). Toutefois, 67 % du panel européen considéraient à tort (selon les auteurs) que les signatures pouvaient leur permettre de sélectionner le meilleur protocole de CTA et 20 % considéraient également à tort que leur usage était aussi possible sur une récurrence tumorale (45). La limite principale de cette enquête

¹⁵ Oncologues médicaux, pathologistes du sein, chirurgiens du sein, gynécologues

concernait sa période de recueil d'information qui précédait la publication des premiers résultats de RxPONDER en population N+ et en préménopause.

2.4.3. Pratiques françaises recueillies partiellement dans le cadre du RIHN

L'accès aux signatures dans le cadre du RIHN est conditionné à la remontée de données cliniques comparatives et de données d'utilisation en vie réelle. La HAS a demandé en début d'année 2023 aux fabricants de fournir les données d'utilisation dont ils disposent dans le cadre du RIHN. En parallèle, l'agence a identifié des publications susceptibles de correspondre à l'utilisation en vie réelle et en contexte français pour les deux signatures de 2^{ème} génération : Endopredict (registre national Si-MoSein) et Prosigna (cf. Annexe 3). Ces données d'utilisation en vie réelle ont été présentées en congrès (abstract) ou transmises par une équipe académique (47). Les données d'utilisation post avis HAS concernant les signatures Oncotype Dx ou MammaPrint n'ont pas été communiquées à ce stade. Concernant les données disponibles (tests de 2^{ème} génération), celles-ci bien qu'incomplètes suggèrent une tendance à y recourir de plus en plus fréquemment dans le cadre restreint de la population HAS. Dans la période post avis HAS (depuis 2019), cette proportion reste toutefois limitée (40 % avec Prosigna) et non estimable pour Endopredict. Sur l'ensemble de la période RIHN (depuis 2016), la signature Prosigna aurait été utilisée en dehors de la population définie par la HAS avec un spectre d'utilisation large allant des tumeurs infracentimétriques de très bon pronostic (21 %) jusqu'aux tumeurs de mauvais pronostic (6 %) [pT3N0 ou pN1 + grade 2-3]. Un peu plus d'un quart des patientes avait 50 ans et moins (Endopredict) ou était N1 (Prosigna, Endopredict). De même, 6 à 8 % des patientes avaient une atteinte ganglionnaire micrométastatique (N1mic). Ces données suggèrent une tendance à l'usage d'Endopredict vers des patientes de plus en plus âgées (**10 % des patientes avaient 75 ans et plus sur la période 2020 - 2021**).

Au total, l'actualisation du précédent rapport s'inscrit dans un contexte scientifique et médical complexe et encore évolutif (dans l'attente des données finales et consolidées de RxPONDER). Elle a donc pour vocation d'homogénéiser, de clarifier et de simplifier au maximum le message concernant l'usage des signatures génomiques garantissant la sécurité de la prescription de CTA et afin d'en optimiser l'appréhension par les professionnels de santé concernés. De ce fait, ce travail reste fondé sur la littérature susceptible d'apporter le plus haut niveau de preuve (preuves comparatives avec randomisation, schéma d'étude de classe A selon la classification de l'ESMO¹⁶ (48) et données les plus à jour : **les abstracts de congrès issus d'un essai randomisé déjà retenu sont pour cette raison acceptés.**

¹⁶ European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Working Group

3. Méthode générale

Dans le prolongement du précédent travail de 2019, la méthode de cette actualisation se fonde sur :

1. Une recherche systématique avec analyse critique des données de la littérature identifiées lors de la mise à jour bibliographique ;
2. la consultation d'experts externes par audition ou contribution écrite en vue de recueillir leurs opinions et leurs commentaires argumentés concernant le projet de rapport d'évaluation et la contextualisation des résultats d'évaluation à la prise en charge du cancer du sein au niveau national ;
3. le recueil du point de vue collectif d'organismes professionnels et d'associations de patients concernés sur la version provisoire du rapport consultés en tant que parties prenantes au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
4. Le recueil du point de vue de l'Institut national du cancer (INCa) sur la version provisoire du rapport ;
5. la compilation de l'ensemble de ces éléments au sein d'un rapport d'évaluation qui sera discuté en Commission d'évaluation des tests diagnostiques, pronostiques et prédictifs (CEDiag) pour préparer la phase de validation *in fine* par le Collège de la HAS.

3.1. Recherche et sélection bibliographique

3.1.1. Stratégie de recherche bibliographique

Une actualisation bibliographique des études en langue française et anglaise sur la période allant de janvier 2018 à octobre 2022 a été réalisée pour compléter la période de recherche du précédent rapport se terminant en août 2018. Une dernière veille documentaire a eu lieu jusqu'au 24 mai 2023. Les références ont été identifiées à l'aide des bases de données *Pubmed* et *Embase* mais aussi manuellement à travers des références identifiées dans les publications consultées, dans les abstracts de congrès ou directement transmises dans un dossier de fabricant.

3.1.2. PICOTS : question et périmètre d'évaluation¹⁷

Population cible	Population préalablement ciblée en 2019 recevant une signature génomique (pT1-2 ; pN0-1 ; RH+/HER2- ; opérable d'emblée).
Intervention à tester	Utilisation de la signature pour guider la stratégie décisionnelle basée sur un risque génomique. Un haut risque génomique (score défavorable) oriente vers une CTA + HT et un bas risque génomique (score génomique favorable) oriente vers une HT seule (désescalade).
Comparateurs cliniquement pertinents	Utilisation des CCP pour décider ou non d'une CTA selon une stratégie habituellement utilisée (recommandations ± outil décisionnel comme Adjuvant ! ou PREDICT)
Critères d'évaluation	Critères primaires (balance bénéfice/sécurité) : <ul style="list-style-type: none">– survie globale ;– survie sans maladie ou sans récurrence ;– EIG grade 3 ou 4 (selon NCI-CTCAE v5.0). Critères secondaires : <ul style="list-style-type: none">– survie sans métastase à distance ;

¹⁷ Identiques à ceux du rapport de 2019

- délai avant une première récurrence ;
- délai avant une première métastase à distance ;
- altération du score de qualité de vie : échelles multidimensionnelles génériques EQ-5D, SF-36) spécifiques du cancer (EORTC-QLQ-C30, FACT-G) ou spécifique du cancer du sein (QLQ-BR23).

3.1.3. Critères d'éligibilité des études

Critères de sélection des études

Critères de sélection clinico- techniques :

- population préalablement ciblée pour l'évaluation (cancer du sein non préalablement traité), réalisation de la signature sur la pièce opératoire ;
- critères d'exclusion : tumeur RH- et/ou HER2+, tumeur localement avancée (stade 3) ou métastatique (stade 4), récurrence tumorale, biopsie préopératoire, contexte néoadjuvant.

Critères méthodologiques :

- essais randomisés de désescalade thérapeutique (classification ESMO de niveau A) (48) ;
- à défaut, les études prospectives monobras ayant un protocole de recherche pré-enregistré sur le site internet clinicaltrials.org (ou un registre similaire) disposant d'un seuil prédéfini de non infériorité (contextualisation du risque) pour permettre une comparaison interne au sein de l'étude (classification ESMO de niveau B) (48) ;
- AMENDEMENT 2023 : les données cliniques provenant d'un abstract de congrès issu d'un essai randomisé préalablement retenu (analyses intermédiaires ou secondaires) sont acceptées pour des raisons de sécurité dans le cadre de cette actualisation ;
- AMENDEMENT 2023 : Une mise à jour des études de concordance décisionnelle à l'échelle individuelle entre signatures a été décidée lors des échanges en phase de consultation des experts (notion d'interchangeabilité entre tests).

Publications non retenues :

- revues systématiques et méta-analyses ;
- études de validation pronostique ou prédictive ;
- études de classification en sous type moléculaire ;
- études médico-économiques ;
- recommandations de bonne pratique ;
- éditoriaux et commentaires ;
- revues générales ;
- doublons.

3.1.4. Consultation des experts externes

Les experts consultés ont été préalablement identifiés au sein du panel d'experts retenu en 2018 pour le précédent travail de la HAS. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) et les déclarations des industriels sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr> ont été analysées par le comité de validation des DPI de la HAS, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS du 9 mars 2023¹⁸. Les DPI sont consultables sur le site unique : <https://dpi.sante.gouv.fr>.

Les spécialités représentées sont l'oncologie médicale, l'anatomopathologie, la biologie médicale, la chirurgie du sein, la méthodologie appliquée à l'oncologie. Les modalités de consultation variaient selon la disponibilité des experts, d'auditions individuelles à groupées, à distance par visioconférence (TEAMS) ou *via* une contribution écrite.

¹⁸ https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

3.1.5. Relecture et recueil des réactions des parties prenantes

Les organismes concernés ci-dessous ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Ces organismes ont été consultés au cours de cette phase de relecture de la version provisoire du rapport d'évaluation pour apporter leur point de vue sur le degré d'appropriation des conclusions du rapport et sur les conséquences pratiques et organisationnelles qui les sous-tendent sur le terrain. **Les éléments ainsi recueillis n'ont pas vocation à rechercher un consensus entre spécialités ni à remettre en question la qualité scientifique et l'indépendance des travaux de la HAS**¹⁹.

Les parties prenantes consultées ci-dessous sont similaires à celles identifiées en 2018 :

- ➔ **Conseils Nationaux Professionnels (CNP)** : CNP d'oncologie (CNP-O) ; CNP des pathologies (CNP-Path) ; CNP de biologie médicale (CNP-BM) ;
- ➔ **Sociétés savantes** : Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO) ; Groupe francophone de cytogénétique oncologique (GFCO) ; Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP).

Conformément au guide de déontologie de la HAS, la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM) n'a pas été consultée en qualité de relecteur du rapport car un des membres du bureau de cette société savante a été sollicité en tant qu'expert lors de la phase d'expertise et parce que les spécialités constituant cette société savante « transversale » sont globalement représentées par les autres organismes sollicités.

Et les deux associations de patients suivantes ont aussi été sollicitées :

- ➔ Ligue nationale contre le cancer (LNCC) ;
- ➔ Vivre comme avant.

3.1.6. Consultation de l'Institut national du cancer

La version provisoire de rapport a également été adressée à l'Institut national du cancer (INCa) en qualité de relecteur institutionnel afin de recueillir son point de vue comme organisme public référent dans le domaine du cancer.

¹⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

4. Résultats de l'évaluation

4.1. Sélection des études retenues

Le diagramme ci-dessous décrit le processus de sélection des études retenues en vue de réaliser l'analyse critique de la littérature (Figure 1).

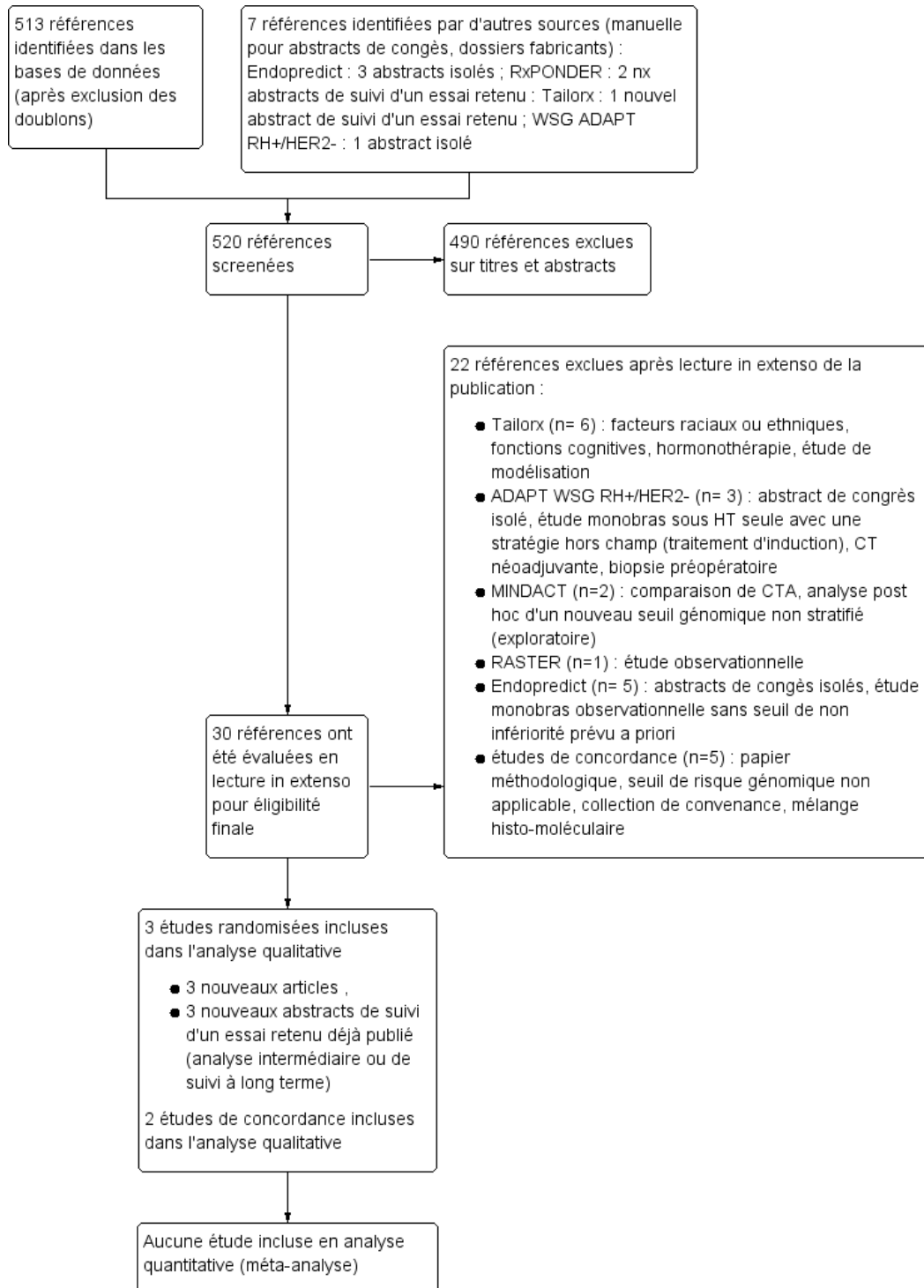


Figure 1 : Diagramme de sélection des références et des études retenues (janvier 2018 au 24 mai 2023)

4.2. Description générale des études retenues

Les six nouvelles références retenues ont été identifiées par le processus de sélection bibliographique (cf. Figure 1) et proviennent des trois essais cliniques randomisés répondant aux exigences minimales de la HAS. Ces références concernaient toutes les trois une signature de 1^{ère} génération. Par rapport à la précédente revue systématique de 2019, un nouvel essai randomisé a été identifié avec Oncotype Dx : RxPONDER (27). Ces trois essais ont donné lieu à trois nouvelles publications sous forme d'article (26-28) et trois nouveaux abstracts de congrès (deux analyses intermédiaires de RxPONDER en décembre 2020 et 2021 (24, 25) et un autre pour des données de suivi à long terme de TAILORx en décembre 2022 (49).

Concernant les deux signatures de 2^{ème} génération : aucune publication d'essai randomisé n'a été identifiée au 24 mai 2023 pour Endopredict® et Prosigna®.

Prosigna : L'essai randomisé OPTIMA évaluant l'utilité clinique de Prosigna® pour guider une désescalade thérapeutique²⁰ sécurisée de CTA chez des patientes RH+/HER2- N0/N+ à haut risque clinique de récurrence est en cours de recrutement (83 % des 4 500 patientes réalisées en juin 2023, ISRCTN42400492, <https://optimabreaststudy.com/index.php>).

Endopredict : les quatre références identifiées mais non retenues dans l'analyse rapportent des données parcellaires de trois études observationnelles monobras isolées de classe C1 ou C2 ou indéterminée selon la classification de l'ESMO, pour lesquelles un seuil comparatif de non-infériorité n'a pas été prédéfini et le plan d'analyse statistique n'est pas accessible (48). Parmi celles-ci, deux études monocentriques allemandes annoncées comme issues de registres prospectifs non pré-enregistrés sur <http://www.clinicaltrials.gov> ont fait l'objet de deux abstracts de congrès isolés et d'un article (50-52). Ces données cliniques, bien que collectées prospectivement, étaient donc à **risque élevé d'analyses multiples post hoc à but exploratoire**²¹. Enfin, un abstract de congrès isolé correspondrait à des résultats préliminaires à 36 mois d'analyses pronostiques multiples dans une population non randomisée suivie en marge d'un essai thérapeutique (classe indéterminée selon la classification de l'ESMO à ce stade) (53).

Recherche complémentaire des études de concordance entre tests à l'échelle d'une même patiente : à la demande de certains experts durant la phase de consultation, une mise à jour bibliographique des études de concordance décisionnelle à l'échelle d'une même patiente de qualité méthodologique suffisante (registre prospectif) a été réalisée à titre informatif. Cette recherche a identifié deux nouvelles références (54, 55) en complément du seul article retenu en 2019 : OPTIMA Prelim (56). Une analyse descriptive de ces données est rapportée dans la partie finale du chapitre 4 « résultats ».

La liste colligeant les principales références exclues après la lecture *in extenso* de la publication figure en Annexe 4.

²⁰ Restriction de prescription de CTA

²¹ L'abstract de Schmitt *et al.* en 2022 a d'ailleurs comme titre « **retrospective evaluation** of outcome in real world, prospective cohort using Endopredict »

4.2.1. Description des nouvelles publications retenues

Le schéma d'étude des trois essais randomisés identifiés ainsi que les populations incluses dans ces études sont détaillés dans la Figure 2 : diagramme représentant les trois schémas d'études des essais randomisés ci-dessous.

Statut ménopausique

La définition du statut ménopausique était différente entre le protocole de l'étude TAILORx (plus de 60 ans ou ovariectomie bilatérale ou aménorrhée spontanée depuis plus de 12 mois ou dosage de la FSH compatible avec une postménopause) et celui de RxPONDER (aménorrhée spontanée depuis plus de 12 mois ou ovariectomie bilatérale sans hystérectomie ou 50 ans et plus). Le statut ménopausique n'était pas défini dans l'étude MINDACT (stratification sur l'âge de plus ou de moins de 50 ans).

Récepteurs à la progestérone

Bien que fourni par les auteurs, le statut des récepteurs à la progestérone n'est pas pris en compte dans les analyses ci-dessous de RxPONDER en raison d'un seuil retenu dans cette étude différent (RP+ si ≥ 1 %) du seuil habituellement utilisé en France (RP+ si ≥ 10 %).

Tumeurs multifocales et apparentées

En cas de tumeur multifocale, le score génomique avec Oncotype Dx a été établi sur la lésion de plus grand diamètre lors de l'étude RxPONDER. En cas de tumeur multicentrique, le score génomique avec Oncotype Dx a été réalisé sur plusieurs lésions mais le score génomique retenu était celui le plus élevé lors de l'étude RxPONDER. En cas de tumeur synchrone bilatérale, le score génomique avec Oncotype Dx a été réalisé sur les deux seins mais le score génomique retenu était celui le plus élevé lors de l'étude RxPONDER.

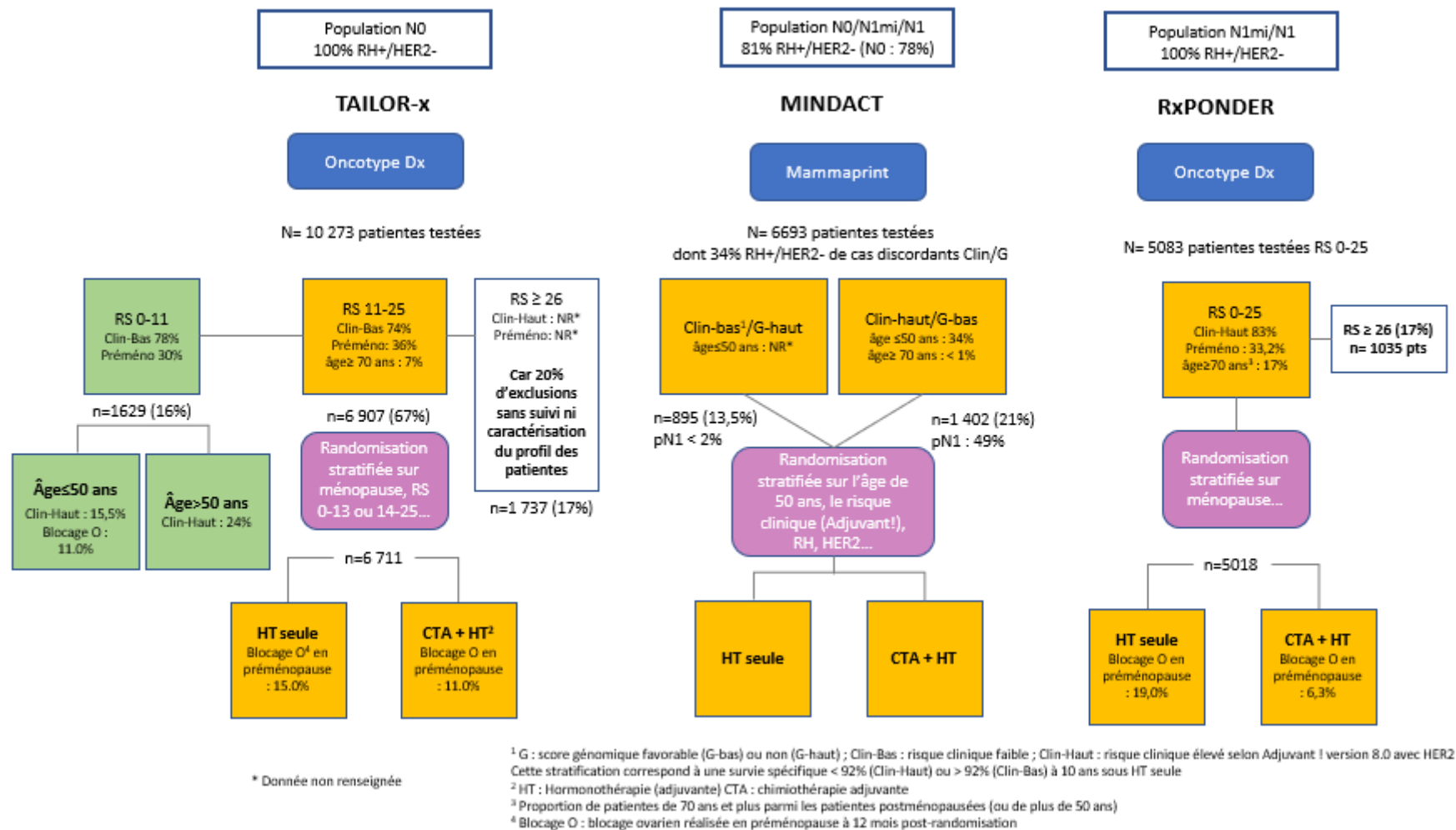


Figure 2 : diagramme représentant les trois schémas d'études des essais randomisés

RxPONDER (patientes N1/N1m) : Oncotype Dx (période d'inclusion 2011 à 2017, indépendamment du risque clinique préalable, risque élevé de biais)

Cette nouvelle étude toujours en cours de consolidation a comme objectif principal de confirmer qu'Oncotype Dx prédit significativement l'efficacité relative de la CTA au regard des données historiques de développement et de validation de ce test (27). Les trois publications identifiées correspondent à des analyses intermédiaires à 54 % (abstract au SABCS 2020) (24), 59 % (27) et 66 % (abstract au SABCS 2021) (25) des événements cliniques prévus au protocole sur la survie sans maladie invasive (SSMi). À la demande du comité de surveillance indépendant de RxPONDER, les premières analyses stratifiées et pré-spécifiées sur le statut ménopausique ont été rapportées et communiquées oralement au congrès de San Antonio en décembre 2020 en raison d'une différence statistiquement significative d'efficacité relative et de bénéfice absolu de CTA entre les deux sous-groupes : préménopause vs postménopause (24). L'influence du risque clinique préalable (Adjuvant !) sur les résultats de RxPONDER était explorée dans les analyses.

TAILORx (patientes N0) : Oncotype Dx (période d'inclusion entre 2006 et 2010 ; indépendamment du risque clinique préalable, risque élevé de biais)

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'absence ou le peu d'efficacité relative observée de la CTA dans le sous-groupe des patientes ayant un score génomique (*a priori*) favorable établi sur les données de développement et de validation du test [RS : 11-25 : 11-15, 16-20, 21-25]. La nouvelle publication de Sparano *et al.* en 2019 rapporte des analyses secondaires pré-spécifiées explorant l'apport pronostique du risque clinique préalable de récurrence (Clin-Haut ou Clin-Bas selon Adjuvant !) et des analyses *post hoc*²² explorant l'influence de l'âge des patientes (≤ 50 ans ou > 50 ans) ou la combinaison des deux sur les résultats finaux de TAILORx (28). L'abstract de congrès de Sparano *et al.* au SABCS 2022 rapporte de manière succincte des données matures (médiane de suivi : 11 ans) de l'efficacité relative de la CTA de TAILORx et des données pronostiques comparatives à 12 ans entre des strates de score génomique [RS 0-10 vs RS 11-25] (49).

MINDACT (patientes N0/N1m/N1) : Mammaprint (période d'inclusion entre 2007 et 2011, en connaissance du risque clinique préalable, risque élevé de biais)

Le précédent rapport de la HAS de 2019 avait considéré comme pertinentes les analyses comparatives d'efficacité relative et de bénéfice absolu de la CTA publiées en 2016 dans les sous-groupes présentant une discordance clinico-génomique (Clin-Haut/G-Bas ; Clin-Bas/G-Haut) (57). La nouvelle publication de 2021 rapporte les données de suivi à plus long terme (médiane de suivi : 8,7 ans) et au-delà de l'analyse finale (médiane de suivi : 5 ans), ainsi que des analyses *post hoc* explorant l'influence de l'âge des patientes (≤ 50 ans ou > 50 ans) sur le bénéfice absolu de la CTA (26).

4.2.2. Analyse critique des études retenues

Selon l'analyse du risque de biais des études basée sur l'outil *Risk of Bias 2* (RoB 2) élaboré et préconisé par la *Cochrane Collaboration* (58), les trois études randomisées retenues sont à **risque globalement élevé de biais**. Les domaines à risque élevé de biais, communs aux trois essais, sont :

²² Pour rappel, TAILORx a été stratifiée sur le statut ménopausique, pas sur l'âge de la patiente

- *Domaine n°2 du RoB 2* : déviations majeures à la stratégie assignée de traitement (liées à la proportion significative de non-compliance ou de refus du traitement dans le bras assigné à la CTA) ;
- *Domaine n°3 du RoB 2* : déviations liées à la quantité importante de données manquantes (exclusions post randomisation ou censures prématurées) ou au faible degré d'informations rapportées explicitement concernant le taux de sortie prématurée d'étude et leurs motifs ;
- *Domaine n°5 de RoB 2* : limites concernant la sélection des résultats rapportées dans les essais MINDACT et TAILORx avec omissions de résultats importants pourtant prévus au protocole Concernant MINDACT : HR et intervalle de confiance à 95 % (IC95) manquants, SSMi manquantes, nombreuses analyses en per protocole manquantes en population RH+/HER2-, Concernant TAILORx : absence d'analyses en per protocole rapportées selon le statut ménopausique ou le risque clinique préalable des patientes.

L'absence d'analyses intermédiaires ultérieurement rapportées sur la survie globale en préménopause venant de l'essai RxPONDER au-delà du 1^{er} abstract de décembre 2020 (24) est à souligner (cela concerne les deux publications suivantes (25, 27)). La différence statistiquement significative en faveur de la CTA en dépit d'un score génomique favorable avec Oncotype Dx était alors observée.

4.3. Principaux résultats des études par situation clinique

La présentation des résultats ci-dessous tient compte des trois situations cliniques distinctes (ou sous population) préalablement identifiées dans les recommandations et confirmées par les experts pour l'utilisation des signatures : **I/ préménopause N1, II/ préménopause N0, III/ postménopause N0-1.**

4.3.1. Population en préménopause ou d'âge ≤ 50 ans, avec 1 à 3 ganglions envahis (pN1/N1mic)

RxPONDER (Oncotype Dx) : 86 % des patientes en préménopause N1 sont à risque clinique intermédiaire/Haut (Adjuvant ! : Clin-Haut)

A 5,3 ans de suivi médian et en population globale (481 événements), le test Oncotype Dx [RS 0-25] n'a pas démontré à ce stade d'analyse intermédiaire sa capacité à prédire l'efficacité relative de la CTA sur la SSMi [**analyse principale de l'étude : HR :1,02 p = 0,35**]. L'efficacité relative de la CTA en cas de score génomique favorable [RS 0-25] n'était pas statistiquement significative (HR : 0,86 IC 95 % [0,72 ; 1,03] ; p : 0,10) (27).

Toutefois, un maintien de l'efficacité relative de la CTA en préménopause en dépit d'un score génomique favorable [RS 0-25 ; p < 0,004] a été détecté précocement par le comité de surveillance indépendant de l'étude (24) ; ce qui a motivé la publication rapide de ces résultats dans une revue à forte notoriété (27).

À 5,3 ans de suivi médian en préménopause, les résultats évalués sur la SSMi (149 événements) et en intention de traiter (ITT) sont les suivants (27) :

- le score génomique ne montre pas de capacité à prédire l'efficacité de la CTA [HR : 1,04 ; p : 0,26] ;
- **l'efficacité relative de la CTA était conservée (ITT) (HR : 0,60 IC 95 % [0,43 – 0,83] ; p = 0,002) ;**

- le bénéfice absolu était cliniquement important en faveur de la CTA (ITT) : - 4,9 % à 5 ans ;
- par ailleurs, l'efficacité relative et le bénéfice absolu étaient renforcés en analyse *per protocole* (APP), HR : 0,53 IC 95 % [0,37 ; 0,75] ; p < 0,001 ; bénéfice absolu à 5 ans : - 5,9 % en faveur de la CTA ;
- l'efficacité relative de la CTA était maintenue en cas de score génomique très favorable RS 0-13 (HR : 0,49 IC 95 % [0,24 ; 0,99] ; p < 0,05), et du même ordre de grandeur, en cas d'analyse *post hoc* pour les patientes en préménopause ayant un RS 0-10 (HR : 0,47 IC 95 % [0,18 ; 1,20] ; p : NS ; bénéfice à 5 ans : -4,2 %) ou pour les patientes ≤ 50 ans ayant un RS 0-10 (HR : 0,31 IC 95 % [0,10 ; 0,94] ; p < 0,05 ; bénéfice à 5 ans : - 6,9 %) ;
- L'efficacité relative de la CTA était maintenue en cas de score génomique favorable/intermédiaire RS 14-25 (HR : 0,63 IC 95 % [0,43 ; 0,91] ; p < 0,05).

A 6,1 ans de suivi médian en préménopause (abstract au SABCS décembre 2021) (25), l'efficacité relative de la CTA restait maintenue sur la SSMi [bénéfice absolu à 5 ans : - 5,9 %] et cohérente avec d'autres critères cliniques comme la survie sans métastase à distance (SSMD) [bénéfice absolu à 5 ans : - 3,3 % en faveur de la CTA]. **Aucun test d'interaction statistique ni seuil d'interaction n'ont été rapportés à 6,1 ans de suivi médian.**

La survie globale : un critère mal rapporté

A 5,1 ans de suivi médian (abstract au SABCS 2020) (24), la survie globale était améliorée avec la CTA en dépit d'un score génomique favorable (HR : 0,47 IC 95 % [0,24 – 0,94] ; p = 0,032 ; bénéfice absolu : -1,3 % à 5 ans). Ce résultat n'a pas été rapporté dans l'article du NEJM (27) et dans l'abstract à 6,1 ans de suivi médian (25).

Analyse *post hoc* en population préménopause pN1mic

Cette analyse non prévue au protocole a été rapportée dans l'abstract à 6,1 ans de suivi médian pour les 206 patientes préménopausées pN1mic (25). L'analyse comparative de la SSMi suggère un bénéfice absolu potentiel de la CTA en dépit d'un score génomique favorable (résultat encore fragile) (HR : 0,44 IC 95 % [0,18 – 1,08] ; p > 0,05 (22 événements observés) ; bénéfice absolu à 5 ans : - 7,3 % en faveur de la CTA²³. Ce signal de sécurité qui reste fragile doit être confirmé dans l'analyse consolidée à venir de cette étude.

MINDACT (Mammaprint) : patientes RH+/HER2 d'âge ≤ 50 ans, 100 % de risque clinique intermédiaire/Haut mais score génomique favorable Clin-Haut/G-Bas – mélange statut ganglionnaire N0/N1m/N1

Dans la nouvelle publication, les analyses rapportées sont exploratoires (car multiples) et réalisées en *post hoc* (c'est-à-dire non prévues au protocole) (26). La SSMD et la survie globale (et pas la SSMi) ont été rapportées chez les patientes de ≤ 50 ans en agrégeant les statuts ganglionnaires N0 et N1 ensemble ; **la SSMi (qui était le critère principal des autres essais) n'étant rapportée qu'en**

²³ <https://ascopost.com/issues/march-10-2022-supplement-conference-highlights-sabcs-2021/rxponder-update-explores-benefit-of-chemotherapy-in-subgroups/>

population globale N1²⁴, donc non informative. Les données d'efficacité relative de la CTA (HR + IC 95 %) et les tests statistiques n'étaient pas non plus systématiquement rapportés par les auteurs.

Sur la SSMD : dans le sous-groupe des patientes RH+/HER2- d'âge ≤ 50 ans (tous statuts ganglionnaires confondus N0-1/N1mic) et après 8,7 ans de suivi médian, une analyse en ITT a montré l'efficacité relative et le bénéfice absolu de la CTA sur la SSMD en dépit d'un score génomique favorable (Clin-Haut/G-bas) (HR : 0,54 IC 95 % [0,30 – 0,98] ; p < 0,05 (n = 464) ; **bénéfice absolu : -2,6 % à 5 ans et -5,0 % à 8 ans en faveur de la CTA.**)

Sur la survie globale : seul le bénéfice absolu de la CTA était rapporté sur la survie globale (efficacité relative : HR non rapporté). Le bénéfice absolu de la CTA sur la survie globale à 5 ans est néanmoins cohérent avec la SSMD [**bénéfice : -1,8 % en ITT ; -2,0 % en APP**] et à 10 ans [**bénéfice : -5,4 % en ITT ; -7,7 % en APP**]. Les tests statistiques et l'IC95 des résultats n'étaient pas non plus rapportés par les auteurs.

4.3.2. Population en préménopause ou d'âge ≤ 50 ans, sans ganglion envahi (pN0)

TAILORx (Oncotype Dx) : patientes N0 en préménopause, RS 0-25 ; 77 % des patientes de 50 ans et moins sont à risque clinique intermédiaire/Bas (Adjuvant ! : Clin-Bas) (28, 29).

Dans cette étude, la randomisation a porté uniquement sur les patientes à score génomique favorable/intermédiaire [RS 11-25] et les résultats ont été stratifiés sur le statut ménopausique et la sous strate de risque génomique [11-15] ; [16-20] et [21-25] (cf. Figure 2). **Fait marquant, plus de 18 % des patientes assignées au bras CTA, tous statuts ménopausiques et âges confondus, ont refusé le traitement escompté dans TAILORx.**

Pour les autres strates de score génomique [RS 0-11] et [RS ≥ 26], les traitements n'ont pas été randomisés ce qui limite l'évaluation de la capacité d'Oncotype Dx à prédire l'efficacité de la CTA.

Analyse globale pour la strate génomique [RS 11 -25] en ITT, suivi médian de 7,5 ans :

- Efficacité relative maintenue de la CTA sur la SSMi en préménopause (HR 1,36²⁵ IC 95 % [1,06 – 1,75] ; p < 0,05 en comparaison de l'HT seule], le bénéfice absolu n'étant pas rapporté par les auteurs ;
- efficacité relative de la CTA sur la SSMi maintenue chez les patientes d'âge ≤ 50 ans (HR 1,51 IC 95 % [1,17 – 1,96] ; p = 0,0018) (analyse *post hoc*), que le risque clinique préalable soit faible [clin-Bas] ou élevé [clin-Haut]²⁶ ;
- aucune interaction statistique entre le statut ménopausique et l'efficacité relative de CTA n'a été statistiquement démontrée (p > 0,05).

En préménopause N0, un score génomique favorable [RS 11-25] ne permet donc pas de prédire une absence d'efficacité relative de la CTA. Cette population d'analyse étant pourtant la population la plus pertinente pour envisager une désescalade thérapeutique et évaluer le risque de perte de chance oncologique en l'absence de CTA.

Analyse des trois strates de score génomique en ITT, suivi médian de 7,5 ans :

²⁴ Bénéfice absolu de la CTA en population globale N1 (ITT) : - 1,7 % à 5 ans et -2,5 % à 8 ans (HR et IC 95 % non rapportés)

²⁵ Ce qui correspond à un HR : 0,73 en faveur de la CTA

²⁶ cf. Figure 2A de la publication Sparano *et al.* 2019 (28)

- L'efficacité relative et le bénéfice absolu de la CTA sur la SSMi : RS 16-20 (HR : 1,76 IC 95 % [1,20 – 2,59] bénéfice : -2,7 % à 5 ans) ; RS 21-25 (HR : 1,50 IC 95 % [0,93 – 2,42] bénéfice : -3,2 % à 5 ans) (tests statistiques non rapportés) ;
- dans la sous-strate RS 11-15, l'hormonothérapie (HT) seule apparaît au vu des résultats plus efficace en ITT que l'association HT et CTA (HR : 0,85 IC 95 % [0,54 – 1,35] ; $p > 0,05$) ; ce qui semble peu plausible. Ce résultat reste fragile et sujet à caution du fait du taux important d'exclusion post randomisation non expliquée dans le bras CTA en dépit de la stratification de la randomisation sur les sous strates génomiques [n = 439 HT seule vs n = 362 HT + CTA] (cf. Table S6 en supplément de Sparano *et al.* 2018 (29)) et du taux de sorties prématurées très important chez les patientes ayant un RS 11-15 (cf. supplément 6E de l'article).

Valeur pronostique d'Oncotype Dx chez les patientes N0 d'âge ≤ 50 ans

En cas de score génomique très favorable RS 0-10 ou RS 11-15, respectivement 85 % et 81 % des patientes d'âge ≤ 50 ans présentaient déjà un risque clinique faible ou intermédiaire/Bas (clin-Bas) (cf. Figure 2) (28). Le pronostic des patientes sous HT seule suivies à long terme dans le cadre de TAILORx (abstract au SABCS 2022 : suivi médian : 11 ans) ne semble pas montrer de différence à 12 ans entre les patientes ayant un RS [0-10] et celles ayant un RS [11-25] à la fois sur la survie globale (89,8 % vs 89,8 %) mais aussi sur le taux de métastases à distance (93,2 % vs 92,6 %) (49).

MINDACT (Mammaprint) : patientes RH+/HER2- de 50 ans et moins, 100 % sont à risque clinique intermédiaire/Haut mais à score génomique favorable Clin-Haut/G-Bas, mélange des statuts ganglionnaires N0/1

Les résultats d'efficacité relative de la CTA (HR ; *p value* ; bénéfice absolu) dans cette population âgée de 50 ans et moins N0 sont les mêmes que ceux rapportés précédemment chez les patientes de 50 ans et moins N1. En effet, les résultats rapportés à 8,7 ans de suivi médian et stratifiés sur l'âge des patientes ont été fournis tous stades ganglionnaires confondus (N0-1) (26). La proportion de patientes N0 ou N1 n'était rapportée dans ces populations stratifiées sur l'âge. Ces analyses montraient un maintien de l'efficacité relative et d'un bénéfice de la CTA en dépit d'un score génomique favorable (G-Bas) chez les patientes de 50 ans et moins sur la SSMD : [HR 0,54 ; bénéfice : -5,0 % à 8 ans] et sur la survie globale [bénéfice : -7,7 % à 10 ans en APP] (cf. MINDACT partie 4.3 ci-dessus).

4.3.3. Population en postménopause ou de plus de 50 ans, avec ou sans ganglion envahi (pN0-1)

Pour les patientes en postménopause ou âgées de plus de 50 ans, les résultats obtenus avec les deux signatures de 1^{ère} génération (Oncotype Dx et Mammaprint) au sein des trois essais disponibles convergent en faveur de l'absence ou du peu d'efficacité relative et de bénéfice absolu de la CTA en cas de score génomique favorable (RS 0-25 ou G-Bas).

Ces essais de désescalade thérapeutique sont néanmoins tous les trois **à risque élevé de biais** avec pour conséquence **un risque de dilution de l'effet réel de la CTA** (par rapport à l'effet observé) en rapport avec une **non compliance importante au traitement observée chez les patientes assignées dans les bras CTA** et avec **la présence non négligeable de patientes âgées de 70 ans et plus** pour qui la prescription ou le bénéfice absolu de la CTA est connu comme étant déjà marginal en pratique [7 % dans TAILORx ; 17 % dans RxPONDER].

Dans TAILORx, le taux de non compliance/refus du traitement est de 18 % en population globale (chiffre potentiellement sous-estimé en postménopause) et de 18 % en postménopause contre 12 % en préménopause dans RxPONDER. Il est possible d'estimer 25 % d'écarts au protocole chez les patientes RH+/HER2- de plus de 50 ans dans MINDACT²⁷ ; de nombreuses sorties prématurées d'étude ont également été rapportées dans TAILORx, et celles-ci n'ont pas été rapportées dans RxPONDER et MINDACT. L'hypothèse d'une dilution de l'effet réel et du bénéfice de la CTA rapportés en postménopause dans les études est soutenue par l'augmentation de l'effet observé en analyse *per protocole* (APP) par rapport celle en ITT dans TAILORx et MINDACT (cf. résultats ci-dessous).

RxPONDER (Oncotype Dx) : patientes N1 en postménopause, 82 % des patientes sont à risque clinique intermédiaire/Haut (Adjuvant ! : clin-Haut)

Dans le sous-groupe en postménopause (n = 3 353) de l'étude RxPONDER, 581 patientes randomisées avaient un âge de 70 et plus (17 %). Aucune analyse en sous-groupe n'a été rapportée sur la différence d'efficacité relative de la CTA entre les patientes de 70 ans et moins et celles de 70 ans et plus (pour qui la prescription ou le bénéfice absolu de CTA est connu comme relativement marginal en population RH+/HER2-).

Comme l'analyse finale et consolidée de cette étude reste en attente, aucune conclusion définitive ne peut être tirée à l'heure actuelle en population ménopausée. Toutefois, les résultats intermédiaires obtenus à ce stade sont les suivants :

A 5,3 ans de suivi médian, la capacité d'Oncotype Dx [RS 0-25] à prédire l'efficacité de la CTA n'était pas démontrée à ce stade en postménopause (test d'interaction HR : 1,01 ; p = 0,48) et cette **efficacité relative de la CTA était faible à nulle en cas score génomique favorable (RS 0-25)** (HR : 1,02 IC 95 % [0,82 ; 1,26] ; p : 0,89 en ITT) / (HR : 0,97 IC 95 % [0,77-1,22] p : 0,81 en APP).

Il n'a pas été observé de signaux de sécurité ou de risque de perte de chance oncologique comme en préménopause. Toutefois, ces résultats rassurants doivent être interprétés avec prudence en raison tant de la proportion non négligeable de patientes âgées dans ce résultat (17 %) que de l'importance de la non-compliance à la CTA (18 %).

TAILORx (Oncotype Dx) : patientes en postménopause N0, RS 0-25, 74 % des patientes de plus de 50 ans sont à risque clinique intermédiaire/Bas (Adjuvant ! : Clin-Bas) (28).

Dans le sous-groupe en postménopause (n = 4 296 patientes), 291 patientes randomisées avaient un âge de 70 ans et plus dans TAILORx, soit 7 % des patientes postménopausées de l'étude. Aucune analyse en sous-groupe n'a été rapportée sur la différence d'efficacité relative de la CTA entre les patientes de 70 ans et moins et celles de 70 ans et plus (pour qui la prescription et le bénéfice absolu de CTA était connu comme relativement marginal en population RH+/HER2-).

A 7,5 ans de suivi médian, la capacité d'Oncotype Dx [RS 11-25] à prédire l'efficacité de la CTA n'était pas démontrée à ce stade en postménopause (test d'interaction non rapporté) et l'efficacité relative de la CTA était faible à nulle en cas de score génomique favorable (RS 11-25) : (HR 0,99 IC 95 % [0,84 – 1,17] ; p > 0,05]. Cette faible à inexistante efficacité relative de la CTA est également constatée chez les patientes à haut risque clinique (cf. Figure 2A de Sparano *et al.* 2019 (28)).

²⁷ Différence entre le nombre de patientes analysées en APP par rapport à la population en ITT dans le bras CTA

Aucun résultat en analyse *per protocole* n'a été rapporté par les auteurs. À l'instar de l'essai RxPONDER, il existe aussi un risque de dilution de l'effet réel de la CTA par rapport à l'effet observé dans l'essai TAILORx (pour rappel, l'efficacité relative de la CTA en population globale passait de 1,08 en ITT à 1,14 en APP).

Au regard des données de ces deux essais, les résultats avec Oncotype Dx sont en faveur de l'absence ou de la faible efficacité relative et de bénéfice de la CTA chez les patientes en postménopause ayant un risque génomique favorable [RS 0-25]. Pour autant la capacité à prédire l'efficacité de la CTA n'est pas démontrée avec ce test.

MINDACT (Mammaprint) : patientes RH+/HER2- de plus de 50 ans, toutes à risque clinique intermédiaire/Haut mais de génomique favorable (C-Haut/G-Bas), statut N0/1 mélangé

Les résultats rapportés étaient issus d'analyses exploratoires et multiples (amendement au protocole de MINDACT en février 2020). Cette analyse de sous-groupe n'était rapportée que sur la SSMD et la survie globale ; **la SSMi n'étant pas rapportée, hors de population globale, alors qu'elle était analysée et était le critère principal d'autres analyses comparatives de MINDACT (R-C ; R-E) et des essais de signature avec Oncotype Dx en contexte adjuvant.**

Chez les patientes de plus de 50 ans N0/1, toutes à haut risque clinique (n = 894, 94 événements), l'efficacité relative de la CTA sur la SSMD en dépit d'un score génomique favorable (G-Bas) à un suivi médian de 8,7 ans restait incertaine et imprécise (**HR : 0,82 IC 95 % [0,55-1,24] ; p > 0,05 en ITT - non rapporté en APP ; bénéfice absolu à 8 ans : - 0,2 % en ITT et - 2 % en APP**). **En survie globale, le bénéfice absolu de la CTA semblait faible à 5 ans : -0,7 % et à 10 ans : - 1,8 % en APP (49 événements) mais l'IC à 95 % était manquant.** Si le bénéfice de la CTA semble rassurant en population de plus de 50 ans RH+/HER2- à haut risque clinique, aucune conclusion définitive ne peut être tirée devant le caractère exploratoire et imprécis de ces analyses non statistiquement significatives ou rapportées incomplètement dans la publication [SSMi non rapportée (HR, bénéfice absolu) – HR, IC 95 %, tests statistiques rarement rapportés dans leur ensemble).

4.4. Analyse descriptive de la concordance entre signatures

Une actualisation descriptive des études de concordance décisionnelle à l'échelle d'une même patiente a été réalisée à titre informatif au regard d'échanges avec certains experts.

Le précédent rapport faisait état de discordances de décision dans un cas sur quatre environ parmi trois des quatre signatures commercialisées²⁸ (Oncotype Dx, Prosigna et Mammaprint) sur près de 300 patientes (59). **Les données actualisées soutiennent les limites déjà évoquées à la notion d'interchangeabilité entre signatures dans le précédent rapport.**

Pour information, les résultats descriptifs des trois études retenues en 2023 sont colligés en Annexe 5 (critères d'éligibilité : registre prospectif, tumeurs RH+/HER2- uniquement, seuils génomiques de décision préconisés actuellement). Point important, les deux nouvelles études identifiées n'utilisaient pas les tests « fabricant » mais des « signatures like » reproduites *in silico* sur la base des informations publiées en phase de développement de ces signatures.

²⁸ Le test Endopredict n'a pas été analysé dans le cadre de cette étude

5. Synthèse de la consultation des experts

Pendant cette phase de consultation, le projet de rapport d'évaluation basé sur l'analyse critique de la littérature a été adressé aux experts pour relecture environ 10 jours avant la date des auditions qui se sont déroulées à distance (*via* TEAMS) sur la base de questionnaires préétablis par la HAS. L'audition individuelle d'un oncologue médical a été réalisée en amont de la rédaction du projet de rapport le 29 novembre 2022 (audition de cadrage : CR. Annexe 6.). Chacune de ces auditions a fait l'objet d'un compte-rendu (CR) relu et validé²⁹ par le ou les experts présents. Un expert a préféré apporter une contribution sous forme écrite sur la base d'un questionnaire préétabli par la HAS. Au total, quatre auditions et une contribution écrite ont été réalisées pour consulter **huit experts multidisciplinaires** aux dates suivantes : le 29 novembre 2022 (audition de cadrage : CR. Annexe 6.), le 05 avril 2023 (audition individuelle : CR. Annexe 7.), le 02 mai 2023 (audition groupée de deux experts : CR. Annexe 8.), le 04 mai 2023 (audition groupée de quatre experts : CR. Annexe 9.) et un retour de contribution par écrit le 26 juin 2023 (CR. Annexe 10.).

5.1. La nécessité de lever une série d'incompréhensions persistantes sur l'utilisation des signatures génomiques

Selon les experts, au vu de la complexité de ce domaine d'évaluation (valeur pronostique \pm prédictive d'efficacité pour une même signature génomique), il existerait un besoin ressenti et persistant de **simplification, de standardisation et de clarification du message et des indications de signatures génomiques** à destination des onco-sénologues, et *a fortiori* des professionnels moins expérimentés ou ayant une activité oncologique plus polyvalente (centres dits « périphériques »).

L'usage de ces signatures génomiques (SG) ne serait pas toujours argumenté sur le terrain et les indications pas toujours bien connues des professionnels (cf. enquête nationale et européenne PROCURE), conduisant tant à un risque de perte de chance oncologique en pré-ménopause qu'à un risque de mésusage et de non-pertinence en post-ménopause.

Les experts ont souhaité que soit clarifiée la discordance majeure entre, d'un côté les objectifs et le périmètre des essais qui ont évalué les signatures, et de l'autre, l'intérêt médical potentiel et attendu des professionnels sur le terrain.

- Ils souhaitent rappeler que ces essais n'étaient pas en mesure ni n'avaient la vocation d'évaluer l'efficacité relative de la CTA en général (validée antérieurement comme étant efficace par des essais thérapeutiques dédiés) ni les indications habituelles de CTA basées principalement sur le risque clinique préalable de récurrence des patientes et le statut histo-moléculaire de la tumeur (c'est-à-dire sur les CCP).
- Ils considèrent que l'indication de signature génomique (SG) devrait être influencée par **l'estimation préalable du risque clinique de récurrence des patientes RH+/HER2-**, en particulier si ce risque positionne une patiente en situation **d'incertitude décisionnelle avérée pour la CTA**, c'est-à-dire si une indication de CTA s'avère envisageable (zone haute du risque intermédiaire), sans être pour autant formelle (risque clinique préalable très élevé : stade 3 par exemple).

²⁹ En cas de commentaire formulé au moment de la phase de relecture du CR par un expert, celui-ci a été ajouté dans le document sous forme d'une note de bas de page.

- Ils indiquent que certains essais évaluant les SG ne répondent donc pas directement à l'intérêt médical potentiellement identifié par les professionnels consultés. Dans ces essais, le recours à une SG en complément de la prise en charge habituelle (CCP + SG) n'a pas été comparée à la prise en charge habituelle sans recours à une SG (CCP seuls) pour déterminer l'utilité clinique de la nouvelle stratégie. Les deux essais TAILORx et RxPONDER ont été conçus pour inclure les patientes **indépendamment de leur risque clinique préalable de récurrence** ; contrairement aux deux autres essais MINDACT et OPTIMA.
- Ils soulignent que la population d'analyse la plus souvent rapportée dans les publications (celle en intention de traiter) n'était pas celle la plus cliniquement pertinente (celle en **analyse per protocole**) tant pour quantifier la perte de chance d'une stratégie de désescalade d'un traitement de CTA connue comme étant efficace que pour explorer le caractère prédictif d'un nouveau test ;
- Certains experts considèrent nécessaire la mise à jour des **données de concordance décisionnelle** entre plusieurs SG, **chez une même patiente**, pour réévaluer la possibilité d'interchangeabilité entre SG depuis l'évaluation précédente ;
- Les experts précisent que l'essai TAILORx n'a pas été élaboré pour évaluer exclusivement les SG chez les patientes en incertitude décisionnelle avérée (c'est-à-dire à risque intermédiaire haut). Cette étude à l'instar des autres a mélangé une population source hétérogène et mal définie de patientes et deux finalités distinctes **d'utilisation des SG** ; devenant selon eux une source majeure de confusion entre professionnels (cf. Figure 3 : Diagramme permettant de comprendre l'intérêt de stratifier au préalable le risque clinique de récurrence des patientes avant de décider de prescrire ou non une signature génomique avec Adjuvant ! v8 avec HER2 ci-dessous) :
 - **PREMIÈRE FINALITÉ** : l'utilisation des signatures centrée sur un intérêt médical potentiel qu'est « l'incertitude décisionnelle avérée » afin de guider dans ces cas limités une désescalade sécurisée des CTA inutiles au bénéfice des patientes. Cette utilisation est basée sur **une décision de SG en deux temps** où l'estimation du risque clinique préalable de récurrence est réalisée en première intention. Ces patientes **en situation d'incertitude décisionnelle avérée**, ont permis d'écarter à la fois les non-indications de CTA (bas risque clinique - Clin-Bas selon Adjuvant !) et les indications formelles de chimiothérapie (indication néoadjuvante, stade 3, Clin-Haut et PREDICT ≥ 5 % par exemple). Cette approche est celle qui est privilégiée en France. Elle tient compte du fait que les patientes à tumeur RH+ HER2- ayant un très bas risque de récurrence (PT1 grade 1 N0) ou étant à risque clinique intermédiaire bas (Clin-Bas selon Adjuvant !) ne reçoivent déjà que rarement une CTA en pratique et en l'absence de SG³⁰.
 - **SECONDE FINALITÉ** : l'utilisation des signatures indépendamment du risque clinique préalable afin de faire reposer une abstention de CTA décidée sur la base d'une information anatomopathologique déjà existante sur un test biologique supplémentaire et unique. Cette utilisation se base sur un recours direct et fréquent aux SG à destination de **patientes connues comme étant à bas risque de récurrence** et sans indication préalable de CTA (très bas risque clinique et risque intermédiaire bas - Clin-Bas selon Adjuvant !). Cette approche serait privilégiée aux Etats-Unis et tiendrait compte de la pratique locale d'anatomopathologie et du contexte médico-légal du pays.

³⁰ Ce fait a récemment été appuyé en « contexte français » pour les tumeurs RH+/HER2- par les données de prescription de CTA du registre national CANTO qui portaient sur une période antérieure à la date d'accès aux signatures via le RIHN (12)

- Pour résoudre les divergences d'interprétation sur ce que sont les « bonnes » indications de signatures génomiques au sein d'une population dite à risque « intermédiaire » large, mal définie et hétérogène, il est apparu nécessaire de réfléchir à la place des outils standardisés de stratification du risque clinique de récurrence tels que Adjuvant ! et PREDICT dans le processus de prescription d'une signature génomique (cf. Figure 3) ; les professionnels pouvant en pratique décider de transposer *in extenso* les critères des essais indépendants du risque clinique préalable ou se limiter uniquement aux cas en incertitude décisionnelle avérée basés sur un risque clinique « intermédiaire haut » (Clin-Haut).
- Ces algorithmes d'estimation personnalisée du risque préalable pourraient être utilisés pour décider de prescrire ou non une SG en deux temps (cf. Figure 3 et Figure 5).
- **L'algorithme clinique Adjuvant ! v8.0 avec HER2** est détaillé dans le Tableau 1 ci-dessous. Cet algorithme clinique de tri préalable des patientes a été utilisé dans les trois essais de signatures (TAILORx, RxPONDER, MINDACT) pour explorer l'interaction entre le risque clinique et le score génomique sur le devenir oncologique des patientes. L'intérêt de cet outil de tri par la stratification du risque a été de plus mis en avant par les trois investigateurs coordinateurs des études randomisées publiées dans une récente publication commune (32) et dans les recommandations indépendantes d'un panel d'experts internationaux avec le soutien de méthodologistes du groupe GRADE (EICBC GDG) sur l'utilité des SG dont le travail a été financé par une initiative de la Commission Européenne (7). De plus, Adjuvant ! devrait être utilisé prochainement pour sélectionner (en connaissance du risque clinique préalable) les patientes en préménopause N0 éligibles à un nouvel essai randomisé débuté en 2023 évaluant le test Oncotype Dx³¹ (OFSET NCT05879926 ; n = 3 960 patientes).
- **L'algorithme clinique PREDICT NHS** (estimateur gratuit accessible en ligne sur <https://breast.predict.nhs.uk/tool>) est endossé par des institutions comme l'*American Joint Commission on Cancer (AJCC-TNM)*, le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE-NHS)* au Royaume Uni ou le SENORIF en France (2, 6, 60-62).

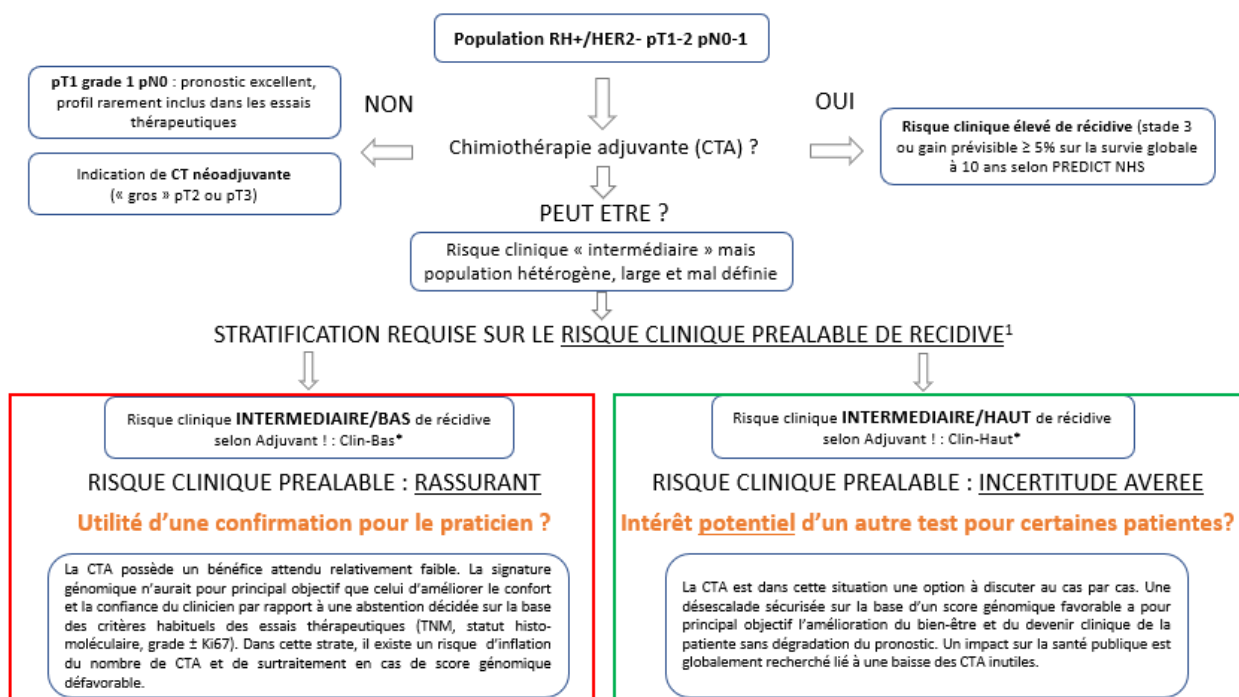
Tableau 1 : Algorithme de stratification du risque correspondant à un risque clinique élevé (Clin-Haut) dans les études randomisées selon Adjuvant ! v8 avec HER2 ; N : envahissement ganglionnaire ; T : taille tumorale

	GRADE	GANGLIONS	TUMEUR (cm)	Adjuvant ! v8.0 avec HER2
RH+/HER2- stade 1-2	Grade 1	N0	T>3 cm (T2)	« Risque intermédiaire/haut de récurrence » (Clin-Haut : haut risque clinique)
		N1	T>2 cm (T2)	
	Grade 2	N0	T>2 cm (T2)	
		N1	Tout T	
	Grade 3	N0	T>1 cm (T1c/T2)	
		N1	Tout T	

³¹ <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05879926> (lien consulté en août 2023)

Avec les outils de standardisation et de stratification du risque clinique préalable de récurrence (cf. Figure 3), une patiente dite « à risque intermédiaire » peut alors être reclassée dans la zone basse de cette catégorie de risque et ne pas nécessiter *a priori* de CTA (Clin-Bas selon Adjuvant !) ou dans la zone haute de cette catégorie de risque où l'incertitude de la décision est avérée et que le recueil des préférences des patientes est à prendre en compte (Clin-Haut selon Adjuvant !). Sortant de ce cadre clinique, les patientes à risque clinique préalable très élevé ou ayant une indication de CT néoadjuvante (par ex : stade 3, T3) possèdent une indication formelle de CT et ne devraient donc pas recevoir une signature pour envisager une désescalade thérapeutique.

NB : Contrairement au statut ganglionnaire (élément central du schéma des études), l'apport et la sécurité des signatures chez les patientes ayant une tumeur déjà identifiée comme biologiquement défavorable (grade 3) ne peuvent être déterminés à travers les données des études randomisées (note du service : prévalence limitée des tumeurs de grade 3 dans les études : RxPONDER (N+) : 10 % ; TAILORx (N0) : RS ≤ 10 (7 %), RS 11-25 (13-14 %) ; MINDACT (RH+/HER2- Clin Haut/G-Bas : non renseigné), sans analyses rapportées isolément dans ce sous-groupe à haut risque clinique basé sur la biologie tumorale.



¹ Risque clinico-pathologique basé sur le TNM, le statut histo-moléculaire, et le grade histo-pronostique
 * cf. Clin-Bas (si > 92% à 10 ans) et Clin-Haut (si < 92% à 10 ans) sur la survie spécifique sous hormonothérapie seule

Figure 3 : Diagramme permettant de comprendre l'intérêt de stratifier au préalable le risque clinique de récurrence des patientes avant de décider de prescrire ou non une signature génomique avec Adjuvant ! v8 avec HER2

La relation entre l'intérêt médical potentiel et le risque clinique préalable de récurrence de chaque patiente est représentée schématiquement sous forme de diagramme en Figure 4. La zone ciblée en incertitude décisionnelle relative à la décision de CTA correspond à un risque clinique intermédiaire/haut qui peut être défini au moyen d'outils de stratification du risque (Adjuvant ! PREDICT).

Intérêt médical potentiel
des signatures génomiques
dans le cancer du sein RH+/HER2-



Figure 4 : Représentation schématique de la relation théorique entre l'intérêt médical potentiel des signatures génomiques et le risque clinique préalable de récurrence des patientes pour désescalader en sécurité la CTA

5.2. Redéfinition, clarification et simplification du périmètre de la population cible en 2023

Les experts ont confirmé qu'il existait au sein de la population en « incertitude décisionnelle » identifiée sur le risque clinique préalable de récurrence, trois situations cliniques à considérer distinctement pour délimiter la population cible des SG : **A/ situation en préménopause N1/N1mic ; B/ situation en préménopause N0 ; C/ situation en postménopause N0-1.**

La Figure 5 ci-dessous synthétise le **périmètre de la population cible proposée en 2023**, les **critères de sélection en trois temps des patientes éligibles à une SG en postménopause**, ainsi que les arguments médicaux à l'encontre de la prescription des SG en préménopause à ce stade, discutés durant la phase de consultation avec les experts.

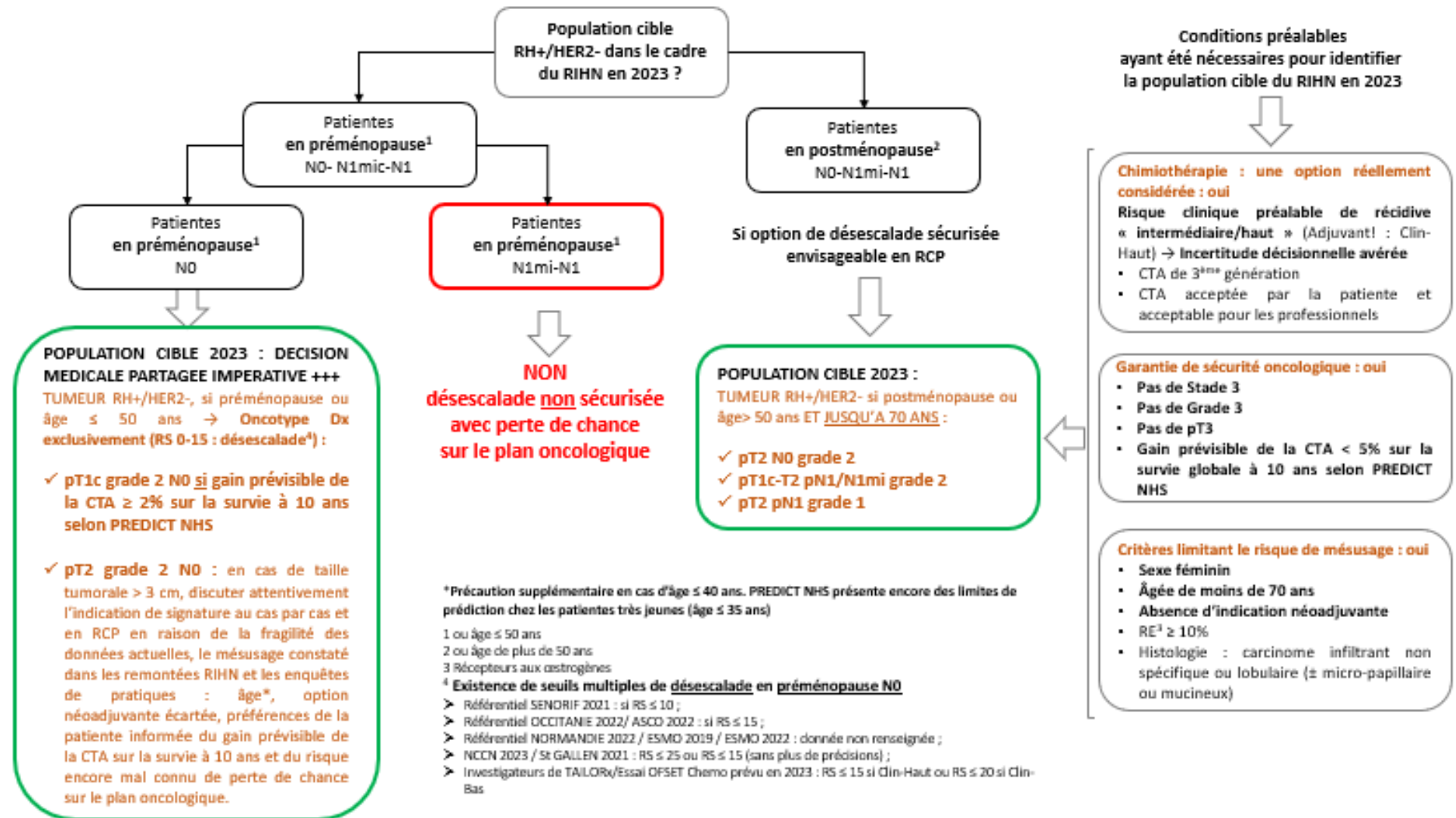


Figure 5 : Diagramme synthétisant la délimitation du périmètre de la population cible des signatures proposée en 2023 avec son argumentaire médical et les critères de sélection des patientes éligibles en postménopause. RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; CT/CTA : chimiothérapie/adjuvante

Pour plus de détails sur les discussions ayant abouti à la définition de ce périmètre, il est possible de consulter les CR des auditions et la contribution écrite en Annexe (cf. Annexes 6 à 10).

Le périmètre de la population cible proposée en 2023 par la HAS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- ➔ **en préménopause ou pour un âge de 50 ans et moins (≤ 50 ans)** : sur le besoin de clarifier, de standardiser et de **simplifier le message à destination des professionnels** au regard du **maintien de l'efficacité relative et du bénéfice absolu d'une CTA** chez les patientes préalablement identifiées comme à haut risque clinique de récurrence (Clin-Haut selon Adjuvant !) en dépit d'un score génomique favorable. Le bénéfice d'une escalade de la CTA chez les patientes préalablement identifiées comme à bas risque clinique de récurrence (Clin-Bas selon Adjuvant !) en cas de score génomique défavorable ($RS \geq 26$; G-Haut) n'a pas été évalué ou pas démontré dans les trois essais randomisés disponibles (Clin-Bas/G-Haut) ;
- ➔ **en postménopause ou ayant un âge de plus de 50 ans (> 50 ans) sans dépasser l'âge de 70 ans** : sur **l'efficacité relative faible à nulle de la CTA dans cette population plus âgée**, données rassurantes et cohérentes entre les trois essais randomisés disponibles, en gardant néanmoins en tête le niveau de certitude fragile des résultats observés en lien avec :
 - le risque de dilution de l'effet observé de la CTA dans les études par rapport à l'effet réel de celle-ci chez les patientes compliantes lié au **risque élevé de biais des études** et à la **proportion non négligeable de patientes de 70 ans et plus RH+/HER2- dans deux des études** [17 % dans RxPONDER (N1) ; 7 % dans TAILORx (N0)] chez qui le bénéfice connu ou la fréquence d'administration d'une CTA est déjà relativement marginal ;
 - l'attente des données cliniques consolidées rapportées lors de l'analyse finale de l'essai RxPONDER chez les patientes en postménopause N1.

Concernant la limite d'âge fixée à 70 ans pour délimiter la population cible des SG : les experts considèrent que l'argumentaire médical proposé dans le projet de rapport permet de soutenir cette restriction en l'état actuel des connaissances. Les patientes de 70 ans et plus doivent actuellement faire l'objet d'un avis onco-gériatrique préalable avant de recevoir une CTA ; cette décision thérapeutique étant réservée en pratique à des patientes à « très haut » risque clinique de récurrence, et rarement pour des tumeurs RH+/HER2- (donc hors cadre de la population cible des signatures), en raison du bénéfice marginal connu de la CTA chez les patientes les plus âgées ayant ce statut histo-moléculaire et de la toxicité induite de ces traitements (36). Ces éléments sont par ailleurs corroborés par l'existence de recommandations spécifiques rapportant l'incertitude des données actuelles des SG dans cette population âgée (EUSOMA/SIOG 2021) (8), l'absence d'analyses dans ce sous-groupe rapportées dans les études ainsi que les éléments de preuve indirecte en défaveur de l'utilité clinique rapportés récemment pour une autre signature génomique (grade génomique) évaluée dans le cadre d'un essai randomisé multicentrique français³² de plus de 1 000 patientes ciblant la population d'intérêt du présent rapport (37). Cet essai franco-belge publié sous forme d'abstract à l'ASCO 2022 montre que la question d'intérêt posée chez les patientes de 70 et plus RH+/HER2- n'est pas la désescalade d'une CTA inutile mais bien plus la recherche d'une signature génomique tumorale suffisamment défavorable pour étayer une décision d'intensification thérapeutique au regard d'un rapport bénéfice/risque plus limité de la CTA dans cette sous population âgée.

³² Etude ASTER 70s, promoteur : UNICANCER, co-financement : UNICANCER - PHRC 2011

6. Consultation de l'Institut national du cancer (INCa)

En parallèle de la consultation des parties prenantes, la position de l'INCa (par la voix de son Président) à ce travail d'actualisation est reproduite *in extenso* ci-dessous :

« *Faisant suite au premier rapport pour l'évaluation clinique des signatures génomiques dans les cancers du sein RH+/HER- de stade précoce, nous pouvons souligner à nouveau la très grande qualité de cette actualisation et la rigueur avec laquelle le travail a été réalisé.*

La problématique de l'utilisation de signatures génomiques visant à questionner l'utilité ou l'efficacité d'une chimiothérapie est pertinente et contribue à une potentielle désescalade thérapeutique, une des ambitions de la stratégie décennale de lutte contre le cancer.

Nous savons l'attente légitime des patients et des professionnels à disposer de tests qui permettent la meilleure prise en soin. Mais nous savons aussi que seules des données pertinentes et robustes permettront de statuer sur l'utilité clinique réelle de ces signatures.

Or les résultats obtenus après analyses des dernières données ne permettent toujours pas de déterminer de manière définitive le niveau d'utilité clinique des quatre signatures génomiques commercialisées. Le design des essais cliniques ne semble toujours pas correspondre pour trancher définitivement.

Des études montrent par ailleurs la mauvaise utilisation de ces signatures, ce qui peut entraîner une perte de chance, un défaut d'appropriation ou du respect des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et une hétérogénéité des pratiques.

Ces conclusions doivent nous interpeller et l'Institut en collaboration avec la HAS réfléchira aux meilleures actions à mettre en œuvre pour aider par exemple à une meilleure connaissance de ces travaux auprès des professionnels et des patients.

Cette analyse a permis cependant de clarifier le processus de sélection des patientes éligibles à une signature génomique et de redéfinir le périmètre de la population cible chez qui la prescription d'une signature est envisageable. Nous pouvons espérer ainsi une meilleure harmonisation des pratiques et un accès plus équitable à ces tests qui doit rester notre objectif premier pour les patients. »

7. Consultation des parties prenantes

7.1. Cadre et objectif de la consultation

Cette phase de consultation des parties prenantes a été proposée aux représentants au niveau collectif des acteurs extérieurs déjà sollicités en 2018.

Le 05 juillet 2023, six organismes professionnels³³ et deux associations de patientes³⁴ ont été sollicités afin de relire la version provisoire du rapport d'évaluation et de réagir sous forme de commentaires libres concernant le document et les conclusions proposées (pour plus de détails sur le choix de ces organismes, consulter la partie 3.1.5 du présent rapport).

Cette phase de consultation a eu pour objectif de permettre le recueil des réactions portant sur les conséquences de l'expertise réalisée en amont, et de faciliter ainsi une meilleure appropriation du travail rendu par les acteurs extérieurs (cf. l'encart grisé ci-dessous rappelle succinctement les conditions de la procédure de consultation des parties prenantes selon la HAS).

Cette consultation s'est donc déroulée au moment de la restitution du travail d'expertise réalisé préalablement par le service avec le soutien d'experts externes.

Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes³⁵ :

« La [phase de] consultation des parties prenantes n'a pas pour objet la recherche d'un consensus et ne peut pas non plus avoir pour effet de remettre en cause le caractère scientifique et indépendant des travaux [d'expertise] de la HAS ».

« [Cette consultation] est principalement destinée au recueil [des] « points de vue » [des organismes concernés et des associations] sur les conséquences d'avis ou décisions fondés sur une expertise [qui aura été réalisée en amont] » ; c'est à dire de « solliciter [le ou les représentants mandatés de chaque partie prenante] au moment de la restitution des travaux d'expertise, pour réagir sur les conséquences de l'expertise, et faciliter une appropriation des travaux [par les acteurs extérieurs]. »

7.2. Impact de la consultation

Des parties du présent rapport ont été modifiées par l'existence de commentaires divers ayant justifié des modifications effectives du document (terminologie, précision). Ces modifications ont eu aussi un impact sur la plupart des figures de synthèse en vue de favoriser une meilleure appropriation des conclusions par les acteurs extérieurs.

D'autres commentaires ou certaines réactions requérant un besoin de clarification ont justifié un argumentaire complémentaire plus poussé de la HAS. Ces réponses ont été colligées dans le Tableau 2. ci-dessous.

³³CNP d'Oncologie (CNP-O), CNP d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath) et le CNP de Biologie Médicale (CNP-BM), la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO) ; le Groupe francophone de cytogénétique oncologique (GFCO) et la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMP)

³⁴ les associations Vivre comme Avant (VCA) et la Ligue nationale contre le cancer (LNCC)

³⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

7.3. Synthèse des retours de la consultation

L'ensemble des parties prenantes sollicitées a répondu à cette consultation à distance *via* une contribution écrite.

Les retours *in extenso* des parties prenantes sont rapportés en Annexe : CNP d'Oncologie (CNP-O) en Annexe 11, CNP d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (CNPath) en Annexe 12 et le CNP de Biologie Médicale (CNP-BM) en Annexe 13, la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO) en Annexe 14 ; le Groupe francophone de cytogénétique oncologique (GFCO) en Annexe 15 et la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) en Annexe 16, la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) en Annexe 17 et l'association Vivre comme avant en Annexe 18.

7.3.1. Appréciation de la rigueur générale du rapport

Le tableau suivant compile les commentaires en rapport avec l'appréciation de la rigueur générale du travail d'expertise réalisé en amont par la HAS avec le soutien des experts externes.

Organismes et associations consultés	Appréciation de la rigueur générale et de l'intérêt du document
CNP-O (oncologie médicale)	L'organisme « <i>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</i> ».
CNPath (anatomopathologie)	Pas de commentaires de ce type
CNP-BM (biologie médicale)	« <i>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).</i> »
SFCO (chirurgien oncologue)	L'organisme « <i>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.</i> »
GFCO (cyto-génomique des cancers)	« <i>Sur la base de la méthodologie utilisée, le travail est argumenté et définit bien la population cible et discute particulièrement le cas des femmes prémenopausées.</i> »
SFMPP (médecine prédictive et personnalisée)	« <i>Le très important travail fait pour définir les situations cliniques ou une SG (p30-34, diagramme 5, conclusions) sera utile clair pour les praticiens.</i> »
Association VCA (patients)	Pas de commentaires de ce type
Association LNCC (patients)	« <i>Cette actualisation permet d'avoir une définition précise de la population cible des signatures génomiques</i> ». « <i>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</i> »

7.3.2. Points de vue des organismes professionnels

Aucun organisme ou association ne s'oppose à l'utilisation proposée des signatures en post-ménopause N0/N1 dans le cancer du sein.

En tant que spécialité participante à la décision thérapeutique en RCP, la SFCO conforte singulièrement l'expertise réalisée en amont par la HAS concernant le ***périmètre proposé de la population cible*** (exclusion de celle-ci des patientes en préménopause N0 et des patientes de 70 ans et plus) et

fait aussi la constatation (ou peut être l'accentuation) d'un « **mésusage** » avec ces tests lié à la « **complexif[ication] [depuis l'essai RxPONDER] des indications de prescription et d'interprétation des résultats en fonction de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et des seuils fluctuants [de ces tests] dans ces différentes catégories** » ; précisant qu'il existe effectivement « **une divergence d'utilisation des signatures génomiques entre praticiens dans leur finalité même (désescalade ou confirmation d'abstention de chimiothérapie adjuvante)** »

Selon la SFCO, « **les signatures génomiques ne devraient [...] 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** ». A contrario, selon eux, « **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** ». Selon cet organisme, « **la situation dans laquelle une patiente demanderait la réalisation d'un test [de complaisance]** » devrait être évoquée dans ce rapport.

Plus globalement, les organismes confortent globalement l'expertise d'amont sur :

- les trois populations d'analyse à bien distinguer (préménopause N0, préménopause N1, postménopause N0/1) ;
- l'absence d'intérêt des signatures « *en cas de bas risque clinique ou de profil clinique rassurant* » ;
- la question centrale de l'âge et du statut ménopausique dans la décision de prescrire ou non une signature ; la **non indication** de signature génomique chez les **patientes préménopausées avec un envahissement ganglionnaire** (donc à risque clinique intermédiaire/haut) liée une perte de chance observée en cas désescalade n'étant pas contestée.

Des divergences de points de vue existent concernant :

1. le périmètre de la population cible concernant l'exclusion des patientes préménopausées N0 et la limite d'âge de 70 ans ;
2. le fait de devoir explicitement favoriser ou non dans la conclusion et selon la situation clinique rencontrée, les signatures de 1^{ère} génération (Oncotype Dx, MammaPrint) au détriment de celles de 2^{ème} génération (Endopredict, Prosigna).

Sur cette idée de hiérarchisation des signatures selon la situation clinique, la décision devrait prendre en compte selon les organismes les points suivants :

- la disparité des données factuelles disponibles entre les signatures ;
- la concordance imparfaite de décision entre elles et donc la non interchangeabilité entre tests ;
- l'hétérogénéité de l'offre entre les quatre signatures commercialisées sur le territoire et selon l'établissements de santé (certains évoquant une inégalité d'accès pour les patientes) ;
- le niveau d'accréditation et de contrôle qualité des laboratoires (norme ISO15189 marquage CE ou non) ;
- la problématique de protection ou de circulation de données et d'échantillons pour les laboratoires centralisés hors de France et d'Europe (Oncotype Dx : Redwood city - Californie) ;
- la notion de coûts et de restes à charge différents entre les signatures favoriserait le recours à des signatures décentralisées en établissement de santé français au détriment des preuves existantes (cf. Annexe 1) ; le coût globalement onéreux des signatures devenant peu explicable en 2023 par la technique utilisée ; la RT-PCR.

7.3.3. Points de vue des associations de patientes

L'association « Vivre comme avant » confirme « l'intérêt d'une désescalade sécurisée sur la base d'un score génomique favorable [...] même si le périmètre [...] isolé [par la HAS] reste restreint (sur la base des études exploitables à ce jour) ». « Le diagramme de décision [de la figure 3] est très explicite pour la prise de décision médicale. La compréhension par la patiente dans le cadre d'une décision partagée nous paraît plus difficile. »

La Ligue nationale contre le cancer (LNCC), quant à elle, « partage parfaitement » le constat qui est fait dans le rapport 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 préménopause qu'à un risque de mésusage et de non pertinence en postménopause ».

« 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. »

« [Cette population] nous semble également de nature à être acceptée par les professionnels de santé. [...]. 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. »

« 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. » [...] « en veill[ant] 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. »

« La LNCC 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. » « 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 ».

7.3.4. Points de l'évaluation appelant à une clarification complémentaire de la HAS suites aux commentaires des parties prenantes

Tableau 2 : Réponses apportées aux points de l'évaluation ayant fait l'objet de commentaires des parties prenantes

Points de l'évaluation appelant à une clarification pour certaines parties prenantes	Réponses argumentées
EXCLUSION DES PATIENTES EN PREMENOPAUSE N0 : Concernant la population cible, il semble pour certains organismes « trop conservateur » ou « restrictif » de complètement exclure des indications de la population cible 2023, les patientes préménopausées ou de 50 et moins en cas de statut ganglionnaire N0 pour des raisons de	Les points de vue des parties prenantes sont divergents sur cette question relative à l'exclusion des patientes préménopausées ou âgées de 50 ans et moins de la population cible. Le CNP-O, le CNPath et la SFMPP considèrent défavorablement cette restriction de sécurité alors que la SFCO et les deux associations de patients n'ont pas émis un point de vue défavorables à cette restriction. Le CNP BM considèrent comme « peut être trop conservateur » le fait d'exclure « totalement » les signatures en préménopause N0. La réponse du GFCO manque de précision pour déterminer si elle concerne les patientes N0 ou N1 ou les deux. Pour rappel, la perte de chance sur le plan oncologique des patientes en préménopause N1 avec les mêmes signatures est acceptée. Comme le statut

sécurisation de la décision et de non consensus des pratiques. A la place, il serait préférable de **définir des critères d'éligibilité complémentaires au sein de cette situation clinique.**

ganglionnaire n'est pas un facteur prédictif de réponse à la CTA mais un simple facteur pronostique, la question de l'élargissement de l'exclusion à l'ensemble des patientes à risque intermédiaire/haut (C-Haut avec Adjuvant !) se pose.

Pour le CNP-O, cette exclusion ne serait pas « logique », alors que pour le CNPath et la SFMPP les arguments seraient le bon pronostic sur la récurrence métastatique de ces patientes (< 5 %) ayant un score génomique favorable (RS ≤ 15) dans TAILORx en rapport avec la valeur pronostique de la signature indépendamment des autres facteurs comme le ki67, l'index mitotique, le risque clinique ou le grade 3.

Pour rappel du contexte de prise en charge français en 2023, les recommandations régionales françaises actualisées en 2021-2022 sur la base de TAILORx et de RxPONDER « suggèrent » globalement **en préménopause N0**, un « *bénéfice potentiel* » de la CTA en dépit d'un score génomique favorable (bas risque génomique et/ou score intermédiaire), précisant qu'une RCP peut s'imposer et qu'une concertation avec la patiente lui expliquant les limites du test sera nécessaire (3, 4, 6). En effet, les données de TAILORx retrouvent un maintien de l'efficacité de la CTA en dépit d'un score génomique favorable dans des analyses secondaires basées sur le risque clinique (28). Le CNPath et la SFMPP s'appuient sur cette publication pour étayer leur argumentaire rassurant. Toutefois, si l'on accepte l'imprécision des données cliniques disponibles à cet horizon de temps de 9 ans dans le sous-groupe d'intérêt en préménopause N0 à haut risque clinique/génomique favorable (RS 11-25) de l'étude (n = 517/6 496 ; 8 %), la perte de chance portant sur la probabilité de récurrence métastatique en lien avec une désescalade de CTA est la suivante (cf. Table 1 de la publication de Sparano *et al.* 2019 (28)) :

- risque Intermédiaire/Haut (C-Haut/G-Bas) : + 6,2 % de récurrence à distance à 9 ans en cas de désescalade (avec moins de 66 événements observés, cf. Figure 2A de l'article ; IC 95 % : non rapporté) ;
- risque intermédiaire/Bas (C-Bas/Gbas) : + 0,8 % de récurrence à distance à 9 ans en cas de désescalade (avec moins de 180 événements observés, cf. Figure 2A ; IC 95 % : non rapporté).

Les données pronostiques de ces patientes N0 sous HT seule ayant un RS 0-10 (score très favorable) ne sont pas informatives pour la présente évaluation (cf. Table 1 de la publication de Sparano *et al.* 2019 (28)). Elles concernent seulement 64 patientes sur les 1 572 patientes ayant un RS 0-10 dans TAILORx, soit 4 % ; la plupart des patientes RS 0-10 en préménopause N0 étant à risque clinique intermédiaire/bas (questionnant l'utilité du test déjà en 2019).

Ces résultats sont fragiles (risque de biais élevé, imprécision) mais suggèrent bien un bénéfice « potentiel » à la CTA dans la population à risque intermédiaire/haut (cible de l'évaluation) et l'absence d'intérêt de la CTA chez les patientes à risque intermédiaire/bas préalablement exclues de la population cible 2023 (cf. Figure 1).

Ces données avec Oncotype Dx sont corroborées par l'étude avec Mammaprint en préménopause N0 dans le cadre de la mise à jour des données de MINDACT en population âgée de 50 ans et moins : HR : 0,54 IC 95 % [0,30 – 0,98] ; p < 0,005 en défaveur d'une désescalade de la CTA et en dépit d'un score génomique favorable (Clin-Haut/G-Bas) ; Perte de chance sur la survie sans métastase : - 5,0 % à 8 ans (n = 464) et entre - 5,4 % et - 7,7 % sur la survie globale à 10 ans (cf. Piccart *et al.* 2021 (26) ; Figure 3A, TABLE S13 et S14 en supplément).

La CNP-O admet « *qu'il est toutefois nécessaire de définir cette [sous] population cible* », tout comme le CNP-BM qui reconnaît que s'il est « *peut-être trop conservateur d'exclure totalement l'utilisation des signatures génomiques pour les patientes préménopausées N0* » il est toutefois nécessaire « *d'identifier parmi ces patientes celles qui pourraient tirer profit d'une désescalade* ».

En réponse, il n'a pas été possible d'isoler durant la phase d'expertise sur la base des seules données cliniques disponibles des critères d'éligibilité spécifiques à une sous population en préménopause N0 lui garantissant une désescalade sécurisée sur la base d'un score génomique favorable si ces patientes sont à risque clinique préalable intermédiaire/haut (Clin-Haut). La situation évoquée de proposer la signature à certaines patientes à risque intermédiaire/bas (Clin Bas) sur des critères secondaires non évaluables car non rapportés dans les essais (Ki 67, index mitotique...) relève de l'avis d'experts et des pratiques locales sur des dossiers examinés au cas par cas en RCP ; cas de figure qui dépasse l'objectif à atteindre de ce travail. De plus, selon les données de TAILORx en population âgée de 50 ans et moins et Clin-Bas (cf. Figure 2B + Table 1 de Sparano *et al.* 2019 (28)), la proportion de patientes RS 0-15 donc susceptibles de se voir proposer une confirmation d'abstention de la CTA serait de seulement 45 % (984/2 149). En population à risque intermédiaire/Bas (Clin-Bas : sans indication préalable de CTA), cela signifie qu'une escalade de la CTA serait directement induite par la signature dans 55 % des cas (risque paradoxal de surtraitement). A l'inverse, sur les mêmes données mais en population à risque intermédiaire/Haut (Clin-Haut), une désescalade serait possible dans environ 25 % des cas (209/809) pour une zone génomique de désescalade comprise entre RS 0-15. Il est donc observé une influence non négligeable entre la catégorie de risque clinique préalable selon Adjuvant ! et le score génomique des patientes (RS 0-15 : \approx 45 % si Clin-Bas versus \approx 25 % si Clin-Haut) d'origine indéterminée (grade ?).

L'ensemble de ces éléments semblent une source de confusion supplémentaire pour les praticiens et donc générateur d'hétérogénéité concernant les choix de traitement avec un risque de mésusage augmenté (par sur ou sous traitement des patientes selon leur risque clinique préalable).

En effet, l'enquête internationale récente (mars 2023) effectuée sur un panel de 70 experts pendant le congrès de ST GALLEN 2023 (63) fait remonter une grande hétérogénéité de décisions thérapeutiques possibles pour un même cas clinique pT1c grade 2 N0 de moins de 50 ans à risque intermédiaire/bas (Clin Bas). L'âge et le score génomique (RS, Oncotype Dx) font particulièrement varier cette décision. Le recours à un suppresseur de la fonction ovarienne (SFO) en plus de l'hormonothérapie est particulièrement fréquent pour une patiente à risque intermédiaire/bas (Clin-Bas). Selon l'âge de la patiente, une CTA serait envisagée chez ces patientes à risque intermédiaire/bas dans 24 % à 61 % des cas en cas de RS : 21. On observe que les seuils de désescalade vers une HT seule de RS \leq 10 ou \leq 15 des référentiels français seraient peu en accord avec les pratiques internationales. A l'inverse d'une désescalade (objectif recherché de l'étude Tailorx), une escalade thérapeutique par le recours à un SFO (ménopause artificielle) ou une CTA est donc prévisible chez des patientes proche de 50 ans et pourtant à risque intermédiaire/Bas. Pour information, environ 1,5 % des patientes RH+ recevaient une association HT + SFO en 2017 (figure S14 en supplément de la publication de Dumas *et al.* 2022 : FRESH Study) (13).

Décisions du panel de 70 experts : patiente de moins de 50 ans, pT1c grade 2 N0 selon le test Oncotype Dx	HT seule	HT + SFO	HT + CTA
47 ans, RS : 21	29 %	40 %	24 %
47 ans, RS : 17	46 %	44 %	4 %
47 ans, RS :11	92 %	6 %	0 %

34 ans, RS : 21	4 %	34 %	61 %
34 ans, RS : 12	29 %	56 %	15 %

Tirés de Balic *et al.* 2023 (ST GALLEN 2023) (63)

Le reste de l'argumentaire est synthétisé dans la Figure 5 du présent rapport.

EXCLUSION DES PATIENTES DE 70 ANS ET PLUS

Concernant la population cible, il semble que pour le CNP-O « *il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer systématiquement une CTA à partir de 70 ans* »

Les points de vue sont plutôt en faveur ou n'expriment aucunes remarques concernant l'exclusion de patientes en postménopause de la population cible au-delà de l'âge de plus de 70 ans :

Si le CNP-BM, la SFCO et les associations de patientes sont favorables, les SFMPP/CNPath/GFCO ne font pas mentions de réactions défavorables à ce sujet.

À titre d'exemple, la Ligue national contre le cancer souligne que, « *[concernant] 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* » ; précisant que « *[l'actualisation de la HAS] [leur] semble également de nature à être acceptée par les professionnels de santé.* »

Toutefois, selon le CNP-O, « *il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer systématiquement une CTA à partir de 70 ans* ».

Les arguments du CNP-O sont 1/ « *l'espérance de vie de plus de 10 ans en l'absence de comorbidités majeures* » 2/ le fait que l'étude d'onco-gériatrie française ASTER 70 sur plus de 1 000 patientes RH+/HER2- de 70 ans et plus (PHRC 2011 - UNICANCER), 1^{ère} étude randomisée évaluant l'utilité clinique d'une signature « académique » non commercialisée (mais ayant un développement très similaire aux signatures de 1^{ère} génération) soit non concluante « *ne suffit pas à elle seule à conclure à l'absence d'intérêt de la CTA* » 3/ « *Plus de 10 % des patientes des essais [prospectifs] avaient plus de 70 ans* »

Le présent travail n'a pas pour objectif d'élaborer des recommandations pour guider les professionnels dans leur prescription individuelle de CTA au-delà de 70 ans dans le cadre d'une RCP (ni pour la contre-indiquer systématiquement), il a vocation à aider le décideur public à statuer sur la pertinence de réaliser une signature pour opter vers une désescalade. La phase d'expertise en lien avec les professionnels a fait l'unanimité sur ce point en se basant sur un faisceau d'éléments indirects mais très convergents concluant à ce stade, et en l'absence de données favorables à cette possibilité, à un risque de mésusage et de non-pertinence de ces signatures au-delà d'un certain âge.

Ce faisceau d'arguments limitant l'intérêt de la signature au-delà de cet âge (et non celui de la CTA) est appuyé par les seules recommandations internationales identifiées par l'agence évoquant spécifiquement cette question pour les signatures dans le cancer du sein (EUSOMA/SIOG 2021) (8). Tous ces arguments et leurs références sont repris dans l'encart grisé contenu à la fin du chapitre 5 (Synthèse de la consultation des experts) du présent rapport.

Les enquêtes sur la fréquence d'administration de la CTA dans cette population montrent que la présence d'un grade 3 ou d'un stade 3 sont des éléments majeurs favorisant cette prescription ; éléments ont été exclus par ailleurs du cadre de la population cible proposée dans ce travail (64).

Pour le référentiel régional SENORIF (6), la CTA reste une « option »³⁶ au-delà de 70 ans qui « doit être justifiée et soumise en RCP », la place d'une signature

³⁶ « *L'impact de la chimiothérapie sur la survie s'effaçant en cas de statut [RH+], quels que soient les autres paramètres pronostiques classiques anatomo-cliniques (pT, pN, grade, prolifération, etc.).* »

est donc envisageable dans l'avenir pour permettre de conforter ce type de choix (comme cela était l'objectif d'ASTER 70 (37) : intensification thérapeutique). Les données disponibles avec les signatures actuelles ne renseignent pas l'utilité clinique dans cette stratégie (absence de données comparatives chez les patientes ayant un RS \geq 26 dans les essais avec Oncotype Dx, pas de patientes de plus de 70 ans dans MINDACT avec Mammaprint).

EXCLUSION DES TUMEURS DE GRADE 3

Cette réaction est commune à la SFMPP et au CNPath

Cette exclusion des tumeurs de grade 3 était présente dans la population cible 2019. Les experts de toutes les spécialités concernées ont unanimement endossé cet aspect sécurisant pour les patientes et le risque de mésusage. Le risque de cumuler plusieurs facteurs de mauvais pronostic notamment chez les patientes N+ est aussi à prendre en compte pour limiter les facteurs de mauvais pronostic dans la population cible. Le poids « d'un grade 3 associé » pour un profil de patientes pT1c pT2 N0 N1 (population cible) entraîne rapidement des gains prévisibles de survie à 10 ans \geq 5% avec PREDICT NHS avec une CTA de 3^{ème} génération.

La capacité d'une signature biologique à redresser le pronostic individuel d'une tumeur de grade 3 (déjà biologiquement défavorable) n'est pas démontrée dans les essais. De plus, leur fréquence n'était que de 10 % dans RxPONDER et 7-14 % dans TAILORx sans analyses séparées de ces sous-groupes.

Pour toutes ces raisons, ce point n'a fait l'objet d'aucune controverse durant la phase d'expertise et très peu durant cette phase avec les parties prenantes.

SYSTEME DE GRADATION DU NIVEAU DE PREUVE

Pourquoi ne pas utiliser le même système de gradation du niveau de preuve que celui proposé dans certaines recommandations internationales pour permettre, selon la situation clinique rencontrée, de hiérarchiser les signatures entre elles ?

Au même titre que pour d'autres produits de santé (médicament, dispositif médical), la méthode de la présente évaluation technologique ne correspond pas à celle d'une recommandation professionnelle à destination exclusive des acteurs de terrain et ayant vocation à préconiser différentes prises en charge thérapeutiques dans une démarche individuelle médecin-patient.

La finalité de cette évaluation est d'éclairer dans une démarche collective les décideurs public (Assurance Maladie, Ministère) par une appréciation consultative du Collège de la HAS sur un service attendu (SA) suffisant ou insuffisant en vue d'un remboursement. Les outils de gradation d'un niveau de preuve ne répondent pas à cet objectif. Les études ne répondant pas aux exigences méthodologiques minimales d'une évaluation technologique ne sont pas retenues pour l'analyse car elles ne sont pas en mesure d'être informative (par exemple : analyse rétrospective d'un échantillon parcellaire d'une ancienne collection tumorale dont le protocole n'est ni publié ni accessible au public). Ce type d'étude de validation n'est pas en mesure de détecter une perte de chance oncologique (par exemple celle détectée dans TAILORx, RxPONDER et MINDACT chez les patientes préménopausées à haut risque clinique préalable en dépit d'un score génomique favorable).

Par ailleurs, le système de gradation du niveau de preuve le plus spécifique correspond généralement à la grille de Simon *et al.* datant de près de 15 ans, élaborée en collaboration avec l'équipe clinique ayant développé le test Oncotype Dx, qui présente des limites intrinsèques pour une évaluation technologique (65). Celle de l'ASCO (cf. Andre *et al.* 2022 ; Table A2 de la publication (2)) définit une échelle de niveau de preuve qui ne révèle quant à elle aucun critère méthodologique explicite. Le NCCN v4 2023 définit la « catégorie 1 » comme « un haut niveau de preuve » associé à « un consensus uniforme » des experts alors que la « catégorie 2A » correspond à un « niveau de preuve moins important » sans fournir de critères explicites sur la méthode employée (1). L'ESMO se base sur une échelle **adaptée et non spécifique** provenant de « l'*Infectious Diseases Society of America* » où le niveau de preuve 1 correspond à « au moins un essai randomisé de bonne qualité méthodologique » sans en définir les critères explicitement. De façon remarquable, les recommandations de l'ESMO 2019 (66) qualifient les signatures de 2^{ème} génération en « niveau de preuve 1 » sans

aucun essai randomisé pourtant publié jusqu'à maintenant. Aucune échelle de niveau de preuve n'est rapportée pour ST GALLEN 2021 (9).

Toutes ces échelles (et notamment celle la plus spécifique de Simon *et al.* 2009) ne prennent explicitement pas en compte trois aspects majeurs et complémentaires au simple schéma préalable de l'étude (randomisée ou non) : I/ l'estimation du risque global de biais lié à sa bonne réalisation sur des critères explicites (validité interne) ; II/ l'analyse de la transposabilité ou de l'applicabilité clinique des résultats au besoin médical à couvrir en pratique courante (validité externe) ; III/ l'interprétation des résultats eux-mêmes (taille d'effet, précision, population d'analyse rapportée, sécurité...). Ces trois aspects dans la présente évaluation ont été analysés avec la grille correspondant au standard international actuel pour les études randomisées (RoB 2 – Collaboration Cochrane) (58).

Enfin, cette grille de Simon *et al.* 2009 a requis l'obtention de certaines exigences méthodologiques en parallèle pour pouvoir retenir une étude rétrospective au sein d'un niveau de preuve 1b (65).

Ces conditions à remplir au-delà du schéma d'étude (rétro-prospectif) sont :

- un protocole rédigé en amont des analyses et accessible pour interpréter les résultats des études (exigences nécessaires des revues à forte notoriété) ;
- une analyse du test en insu des données cliniques ;
- un échantillon de collection représentant 2/3 de l'étude source ou tiré au sort ;
- un même critère clinique à prédire par le test donné entre les études de validation disponibles (définition clinique, horizon de temps).

En dépit d'être en présence une pathologie grave engageant le pronostic vital comme le cancer, ces exigences minimales ne sont que rarement (si ce n'est encore jamais) toutes garanties pour les signatures génomiques dans le cancer du sein, comme l'avait justement relevé l'INCa en 2013 (67).

DECALAGE AVEC CERTAINES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

La remontée des argumentaires proposés dans **certaines recommandations internationales (ESMO, ASCO, NCCN, St Gallen) en décalage avec la population cible plus restreinte découlant de cette évaluation** permettrait peut-être d'explicitier cette différence.

À titre d'exemple, concernant la non-indication des patientes en préménopause N1 de la population cible, les recommandations françaises prenant en compte RxPONDER (SENIORIF, OCCITANIE, NORMANDIE) et celle de l'ASCO sont en accord avec cette proposition (2-4, 6) mais pas le NCCN 2023 (sans connaître le seuil génomique de désescalade) (1) ni SAINT GALLEN 2021 (RS \leq 25) sur la base des mêmes données, sans qu'un argumentaire nouveau se dégage particulièrement (9).

La dichotomie qui est faite dans cette évaluation entre les patientes en préménopause et en postménopause se retrouve dans les recommandations mais avec des expressions diverses :

- NCCN 2023 : le « niveau de preuve » des signatures de 1^{ère} génération est différent entre préménopause (catégorie 1) et postménopause (catégorie 2A) alors que ces deux sous-populations sont concernées par les mêmes études randomisées ;
- ASCO 2022 : le niveau de preuve est « intermédiaire » pour Oncotype Dx en préménopause N0 sur le même essai randomisé TAILORx ayant donné un niveau de preuve « fort » en postménopause. En préménopause N0, le niveau de preuve d'Oncotype Dx (avec un essai randomisé) est identique à celui d'une signature de 2^{ème} génération « intermédiaire » (sans essai randomisé). Le niveau de preuve est donc dégradé également en préménopause N0 par rapport à la situation en postménopause ;
- ESMO 2019 : cette recommandation n'est pas actualisée avec les données de RxPONDER et les données récentes de TAILORx et MINDACT ; toutefois les niveaux de preuve sont étonnamment identiques entre les signatures de 1^{ère} et de 2^{ème} génération dans ce document (niveau de preuve 1 : essai randomisé) alors que seul Oncotype Dx bénéficiait de données provenant d'un essai randomisé (TAILORx) (66).

À titre de comparaison, les recommandations européennes ECIBC GDG soutenues méthodologiquement par une équipe à l'origine de la méthode GRADE ont conclu en 2021 à un niveau de certitude « très faible » pour Oncotype Dx en population N0 (TAILORx) et « faible » avec Mammaprint en population N0/1 (MINDACT) (7).

La limite d'âge des patientes éligibles n'est pas discutée dans les recommandations généralistes ci-dessus. À *contrario*, les recommandations spécifiques européennes et internationales d'onco-gériatrie considèrent comme « insuffisant » le niveau de preuve des signatures au-delà de 70 ans sur la base d'une revue systématique de la littérature (EUSOMA/SIOG 2021) (8).

En accord avec la présente évaluation, les recommandations en présence montrent clairement une distinction selon le statut ménopausique en matière de niveau de preuve (sans proposer de modification quant à la décision de réaliser une signature ou non) et considèrent comme fragiles les données disponibles au-delà de 70 ans. Sur la base des mêmes données de RxPONDER, les recommandations sont divergentes sur la possibilité de proposer une signature en préménopause N1. Cette situation conforte l'intérêt du présent travail de synthèse.

ALGORITHME CLINIQUE

Concernant la population cible, il semble que **les algorithmes cliniques (Adjuvant ! PREDICT NHS) comme outils d'aide à la stratification du risque clinique préalable** puissent être considérés selon certains organismes comme « peu connus des non experts », ou « plus accessibles » ou « obsolètes », ou « [pas adaptés] à la population actuelle », ou « non consensuels », ou « peu utilisés », ou « pas validés en contexte français ». Le cadre de cette proposition d'utilisation et l'argumentaire sous tendant ce choix devrait être mieux expliciter dans le rapport.

Ces différentes remarques ont été prises en compte dans la rédaction des conclusions finalisées et ont servi à modifier certaines figures proposées aux acteurs extérieurs pour faciliter leur appropriation.

Pour rappel, cette évaluation technologique n'a pas vocation à imposer ou recommander systématiquement une nouvelle pratique aux professionnels dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique individuelle de patients lors d'une RCP ; ce travail n'étant pas une recommandation professionnelle. En revanche, ce travail a vocation à aider le décideur public dans ses choix (cible principale du document) et à proposer un périmètre d'utilisation pertinent pour une technologie de santé, s'appuyant alors sur les éléments d'expertise les plus récents dont il dispose. Cette évaluation met donc en avant l'intérêt de ce type d'outils de standardisation du risque pour aider à la décision d'une technologie de santé comme une signature (en ne retenant que deux d'entre eux à ce jour), afin d'homogénéiser, sécuriser et encadrer un recours efficace à une signature génomique dans le cadre d'un financement public. Ces préconisations peuvent avoir aussi une valence pédagogique et de santé publique à destination des acteurs exerçant en centre périphérique une activité polyvalente ou étant en formation.

De manière peut être en avance de phase sur certaines recommandations internationales, la stratification préalable du risque clinique par un outil dédié a néanmoins, dès le départ, été clairement recommandé avec une des signatures (pour la limiter aux patientes à haut risque clinique exclusivement) : Mammaprint (68). Cette stratégie en deux temps basée sur une stratification préalable est aussi proposée comme plus efficace qu'une stratégie indépendante du risque préalable dans une recommandation européenne indépendante (ECIBC GDG 2021) sur les signatures génomiques financée par la Commission Européenne et non rediscutée par les parties prenantes (7). Il semble que cette stratégie de stratification au moyen d'un outil de standardisation du risque (comme Adjuvant ! v8.0 avec HER2) a vocation également à se diffuser progressivement auprès des professionnels souhaitant recourir à une signature de 1^{ère} génération car elle a été récemment conseillée par les investigateurs des trois essais randomisés publiés eux-mêmes pour guider l'usage des deux signatures de 1^{ère} génération (28, 32) et fait partie intégrante des critères d'inclusion d'un quatrième essai randomisé académique portant sur près de 4 000 patientes débuté fin août 2023 [OFSET ; NCT05879926] pour évaluer prochainement l'utilité clinique d'Oncotype Dx en préménopause.

Les deux algorithmes cliniques ci-dessous (Adjuvant !, PREDICT NHS) ont avant tout permis de réaliser cette évaluation en aidant à identifier des profils de patientes postménopausées à risque intermédiaire/haut où une signature est donc

envisageable (Adjuvant ! à haut risque clinique pour l'éligibilité et PREDICT NHS $\leq 5\%$ de gain sur la survie pour la sécurité)

Adjuvant ! v8 avec HER2 : un algorithme clinique de tri préalable pour une signature (haut risque clinique → risque intermédiaire/haut candidat à une désescalade)

Probablement incomplet, l'algorithme de stratification préalable **Adjuvant ! v8.0 avec HER2** reste **un outil de tri acceptable des patients** mais n'est pas pour autant obsolète car il doit servir de critère à l'inclusion dans une étude randomisée débutée en 2023 avec une signature (OFSET) en étant basé sur les critères pronostiques habituels de RCP que sont le TNM, le statut histo-moléculaire de la tumeur et le grade histo-pronostique. Ces critères sont toujours les critères habituels non génomiques définissant les populations des essais thérapeutiques évaluant les nouveaux protocoles de CTA.

PREDICT NHS : un outil de sécurisation final de la décision de signature en vue d'une désescalade de patientes à haut risque clinique

Évoqué dans la plupart des recommandations internationales et françaises récentes, l'algorithme clinique **PREDICT NHS v2.2** (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>) **pour sécuriser le risque de désescalade inappropriée** (par exemple : non indication de signature en cas de gain prévisible pour une patiente avec une CTA $\geq 5\%$ sur la survie). Son usage est actuellement recommandé pour guider la décision de signature dans un des principaux référentiels français en vigueur ; celui du SENORIF élaboré par l'IGR, l'Institut Curie et l'AP-HP (6). PREDICT NHS est un outil évolutif (v2.3 en cours) qui bénéficie aujourd'hui de larges collaborations internationales (nombreuses études de validation externe, intégration des récepteurs à la progestérone en cours, recalibration du modèle sur des données récentes en cours pour prendre en compte l'amélioration globale du pronostic des patientes) (69). Il répond théoriquement aux principales limites formulées par l'INCa dans ses recommandations de 2012 concernant les algorithmes cliniques (intégration HER2, du Ki67 et bientôt des récepteurs à la progestérone) (70) ; et si respect des contraintes propres à cet algorithme déjà identifiées en se limitant aux patientes T1-T2 entre 40 et 75 ans (60). La notion de données cliniques non représentatives de la population actuelle ayant servi à son développement est relative (n = 5 700 patientes ; recrutement : 1999 à 2003, publication *princeps* en 2010) (71) lorsque on les compare aux données cliniques de développement des signatures génomiques (quelques centaines d'échantillons collectés dans les années 80-90 ou à des dates non rapportées, publications *princeps* entre 2002 et 2011) (72-76). Référence grandissante, cet algorithme clinique a été récemment utilisé pour aider à quantifier la valeur ajoutée des quatre signatures en évaluation par rapport aux critères clinico-pathologiques habituels (77). Il semble à ce titre de mieux en mieux accepté et connu en contexte français que ce soit en RCP ou en consultation (avis d'experts du présent travail). **Ces éléments méritent donc que les professionnels concernés examinent attentivement les atouts d'aujourd'hui et à venir de PREDICT NHS comme un outil servant à la sécurisation finale de la décision de signature en aval d'Adjuvant ! (Algorithme de tri initial).** Une étude de validation externe sur données françaises serait en effet intéressante, comme cela a d'ailleurs été précédemment suggéré dans le rapport de 2019.

8. Conclusion

Il existe un intérêt médical potentiel à désescalader de façon sécurisée certaines patientes à risque intermédiaire/haut à la fois éligible et compliantes à l'idée de pouvoir recevoir une CTA. Toutefois, l'administration d'une CTA en cas de tumeur localisée RH+/HER2- est loin d'être systématique en France selon les données de prescription nationales recueillies avant l'introduction des signatures génomiques par l'enveloppe RIHN en avril 2016 : environ 50 % des patientes en préménopause et 30 % chez celles en postménopause (registre CANTO).

Dans ce contexte et pour pouvoir délimiter la population cible 2023 des signatures génomiques, ce travail a dû clarifier les points suivants :

- l'importance pour les professionnels de la distinction à faire en matière d'objectif médical recherché, entre une utilisation comme test de confirmation (d'une abstention de CTA chez des patientes à risque clinique préalable de récurrence très bas ou intermédiaire/bas – Clin Bas) ou comme un test de désescalade (cherchant à limiter la iatrogénie des CTA inutiles chez des patientes à risque clinique préalable de récurrence intermédiaire/haut -Clin Haut donc en incertitude décisionnelle avérée). Cette stratification en deux classes basée sur le risque clinique préalable a permis de progresser pour isoler la population cible en 2023 par rapport à 2019 au sein d'une catégorie large, hétérogène et mal défini dite à « risque intermédiaire » en général. Cette stratification préalable du risque clinique avant toute signature génomique est mise en exergue par les investigateurs coordonnateurs des études randomisées eux-mêmes³⁷ et par le groupe de travail d'une recommandation européenne indépendante soutenue par les méthodologistes du groupe GRADE sur l'utilisation des signatures dans le cancer du sein³⁸ ;
- l'utilité clinique et l'intérêt de santé publique des signatures (au même titre qu'en 2019) restent largement questionnables si une utilisation est faite comme test de confirmation et de confort pour le praticien ; **la population à risque clinique rassurant (Clin-Bas), tous statuts ménopausiques confondus, devant ainsi être exclue de la population cible 2023** sur la base des **critères cliniques explicites fournis par l'algorithme Adjuvant ! v8 avec HER2** dont la stratification a été retenue de près ou de loin au sein des cinq essais randomisés publiés ou en cours³⁹ évaluant les signatures de 1^{ère} génération. Ces profils dits « rassurants » étaient :
 - pT1 N0 grade 1 et 2 (= Clin Bas) ;
 - pT2 (T < 3cm) N0 grade 1 (= Clin Bas) ;
 - pT1ab (infracentimétrique) N0 grade 3 (= Clin Bas) ;
- l'utilité clinique et l'intérêt de santé publique ont donc pu être évalués chez les patientes RH+/HER2- en incertitude décisionnelle avérée concernant le bénéfice de la CTA (c'est-à-dire à risque clinique préalable intermédiaire/haut selon Adjuvant ! v8 avec HER2).

Cette analyse critique des données avec le regard complémentaire des experts externes a conduit à :

³⁷ Précédemment évoquée par les investigateurs coordonnateurs des études randomisées sur les SG dans une publication commune en 2021, l'inclusion des patientes indépendamment de leur risque clinique de récurrence (établis préalablement par Adjuvant ! dans MINDACT) était l'une des principales limites aux études (32). Ces « *leaders d'opinion* » rappelaient ainsi l'intérêt d'Adjuvant ! v8.0 avec HER2 pour analyser les résultats des études et publiaient à ce titre l'algorithme clinique à destination de professionnels de la même manière que les auteurs des recommandations de l'ASCO en 2022 (2, 32)

³⁸ financée par une initiative de la Commission Européenne (7)

³⁹ L'étude OFSET avec Oncotype Dx prévu pour débuter en 2023 et l'étude OPTIMA dont la fin du recrutement est prévue pour 2024 recrute également exclusivement des profils de patientes à risque intermédiaire/haut (Clin-Haut) [TxN1 ou T2N1m ou T2 (> 3 cm) N0] ou à risque très élevé de récurrence (N2 = stade 3) cf. protocole OPTIMA v7.0 du 11 août 2020

- **exclure de cette utilisation des signatures génomiques pour des raisons de sécurité et de données manquantes en attente, toutes les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins)** candidates à la question d'une désescalade de la CTA pour le clinicien (c'est-à-dire à risque intermédiaire/haut – Clin Haut), compte tenu entre autre du défaut de capacité à prédire l'efficacité relative de la CTA chez ces patientes s'appuyant sur un mécanisme qui est encore mal compris, des seuils multiples et non consensuels de décision du test Oncotype Dx et du retour des enquêtes d'utilisation par les professionnels au niveau national et international qui montrent un risque de mésusage et une hétérogénéité de pratiques pouvant concerner aussi cette population jeune et sensible au risque. Une perte de chance oncologique attribuable aux signatures de 1^{ère} génération a été observée chez les patientes de statut ganglionnaire N1 et N1m appartenant à ce groupe en préménopause à risque clinique intermédiaire/haut. De plus, ce maintien d'efficacité relative (signatures de 1^{ère} génération) et l'absence de données disponibles (signatures de 2^{ème} génération) ont aussi été constatées dans le reste du groupe et qui concernent **la population N0 à risque clinique intermédiaire/haut (Clin-Haut)** ; ne pouvant faire écarter avec certitude un risque de perte de chance plus ou moins grand d'une désescalade en dépit d'un score génomique favorable selon la signature utilisée. De plus, il n'a pas été possible de proposer des critères d'éligibilité isolant une sous population de statut N0 à moindre risque d'effet délétère en cas de désescalade au regard des données disponibles. Pour les patientes en préménopause exclues de cette prescription, il est rappelé que la décision finale reste basée sur les critères clinico-pathologiques, l'âge physiologique et les préférences des patientes au décours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. L'argumentaire de ce travail peut permettre d'instaurer un dialogue éclairé avec la patiente qui en ferait la demande en vue d'une décision médicale partagée, au besoin appuyée par une interface explicite des bénéfices prévisibles et personnalisés de chaque traitement envisagé comme le propose PREDICT NHS⁴⁰ et faciliter ainsi son choix éclairé ;
- **à élargir l'utilisation des signatures génomiques des patientes en postménopause RH+/HER2- de statut ganglionnaire N0- N1mic (en 2019)**, aux patientes en postménopause ou âgées de plus de 50 ans ayant également un statut ganglionnaire N1 pour la présomption d'utilité clinique des signatures de 1^{ère} génération (présomption liée au risque de biais élevé des études en particulier dans cette population et dans l'attente des données cliniques finalisées de RxPONDER) et l'utilité clinique indéterminée des signatures de 2^{ème} génération (dans l'attente des résultats de l'essai OPTIMA avec Prosigna et de données comparatives probantes avec Endopredict), **sous conditions d'appartenance à la population cible 2023 (pT2 N0 grade 2 ; pT1c-T2 pN1/N1mic grade 2 ; pT2 pN1 grade 1) compliantes à une CTA de 3^{ème} génération et à dose optimale**, ces patientes ont un risque clinique préalable de récurrence intermédiaire/haut qui écarte les indications de CT néoadjuvante et les situations à risque élevé de récurrence (pT3, stade 3, grade 3, gain prévisible de survie à 10 ans \geq 5 % avec la CTA) ;
- **à exclure de cette population cible 2023, les patientes en postménopause mais de 70 ans et plus** chez qui la prescription d'une CTA (qui n'est plus un standard de traitement en dehors d'une évaluation au cas par cas du risque) a un bénéfice déjà marginal voire incertain en cas de tumeur RH+/HER2- et reste peu fréquente. Sur le modèle de l'étude française ASTER 70, l'utilité clinique d'une signature génomique serait en mesure d'être déterminée dans le cadre d'une confirmation d'intensification thérapeutique chez certaines patientes de plus de 70 ans à haut risque de récurrence en cas de score génomique défavorable mais ces données cliniques ne sont pas disponibles à ce jour avec les quatre signatures commercialisées ;

⁴⁰ Cet outil prédictif estime le bénéfice absolu de mortalité globale à 10 ans lié à la CTA chez des patientes sous HT en fonction de ses CCP habituels (60)

- ce travail d'évaluation s'est directement appuyé sur l'information remontée en phase d'expertise (analyse critique de la littérature + consultation des experts) que l'usage de ces signatures génomiques ne serait pas toujours argumenté sur le terrain et les indications pas toujours bien connues des professionnels (notamment ceux en formation ou ayant une activité plus polyvalente), conduisant tant à un risque de perte de chance oncologique en préménopause (exclusion de ces patientes relativement jeunes et en bon état général) qu'à un risque de mésusage et de non pertinence de la prescription en postménopause (exclusion des stades localement avancées, des tumeurs déjà connues comme biologiquement défavorables, des patientes de plus de 70 ans) ;
- 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 interchangeable entre signatures ; les discordances entre tests étant toujours constatées.

Au total, la HAS actualise la population éligible à l'utilisation des signatures génomiques chez les femmes atteintes de cancer du sein de stade précoce, RH+/HER2- et de grade 2. Au sein de cette population, elle introduit une distinction selon le statut ménopausique des femmes ou leur âge.

Chez les femmes en phase post-ménopausique (ou âgées de plus de 50 ans), les nouvelles données conduisent :

- à élargir le recours aux quatre signatures génomiques à des patientes présentant des tumeurs avec un envahissement ganglionnaire plus prononcé qu'un micro-envahissement, **en allant désormais jusqu'à au niveau N1 sous conditions d'appartenance à un profil clinique bien défini** (cf. Figure 6 ci-dessous), basé principalement sur l'estimation préalable du risque clinique de récurrence de chaque patiente. Il s'agit des **patientes à tumeur RH+/HER2- pN0-1 en postménopause ou âgées de plus de 50 ans N0-N1mic-N1** ayant un risque clinique préalable de récurrence « **intermédiaire haut** » (Adjuvant ! : Clin-Haut), en dehors des situations à risque clinique très élevé de récurrence ;
- à restreindre le recours aux quatre signatures génomiques aux patientes de moins de 70 ans. Il n'y a en effet pas de **données spécifiques en faveur de l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes de plus de 70 ans, pour lesquelles la prescription d'une chimiothérapie adjuvante reste optionnelle, peu fréquente, au cas par cas, et avec un bénéfice marginal ou incertain.**

Par ailleurs, compte tenu du risque de perte de chance sur le plan oncologique encore mal compris, l'utilisation des signatures génomiques chez les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins) est désormais restreinte à deux populations particulières :

- les patientes présentant une tumeur de **taille PT2 (comprise en 2 et 5 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0)**. Pour ces patientes, en cas de tumeur présentant une taille supérieure à 3 cm, le recours à la signature génomique devra être considéré après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire ;
- les patientes présentant une tumeur de **taille PT1c (comprise entre 1 et 2 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0)**. Pour ces patientes, avant toute prescription de la signature génomique, il conviendra aux prescripteurs de s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est bien supérieur à 2 %, et ce afin d'éviter une prescription à tort de chimiothérapie.

En dehors de ces deux populations, le recours aux signatures génomiques n'est pas indiqué chez des patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins), sur la base du même

rationnel d'utilité clinique qu'en 2019, les patientes sans indication préalable de CTA donc de désescalade en raison de l'absence de facteur habituel de mauvais pronostic (TNM, statut histomoléculaire, grade) mais de manière plus formalisée qu'en 2019. Une stratification préalable du niveau de risque clinique de récurrence a permis de connaître les profils cliniques rassurants par l'outil Adjuvant ! : Clin bas. Les patientes sont alors à très bas risque ou à risque intermédiaire/bas (cf. Figure 3).

Il est à noter que les données pertinentes chez les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins) n'étant disponibles qu'avec la signature génomique Oncotype DX, seule cette signature génomique peut être utilisée au sein des deux populations caractérisées (seuil décisionnel RS fixé à 15).

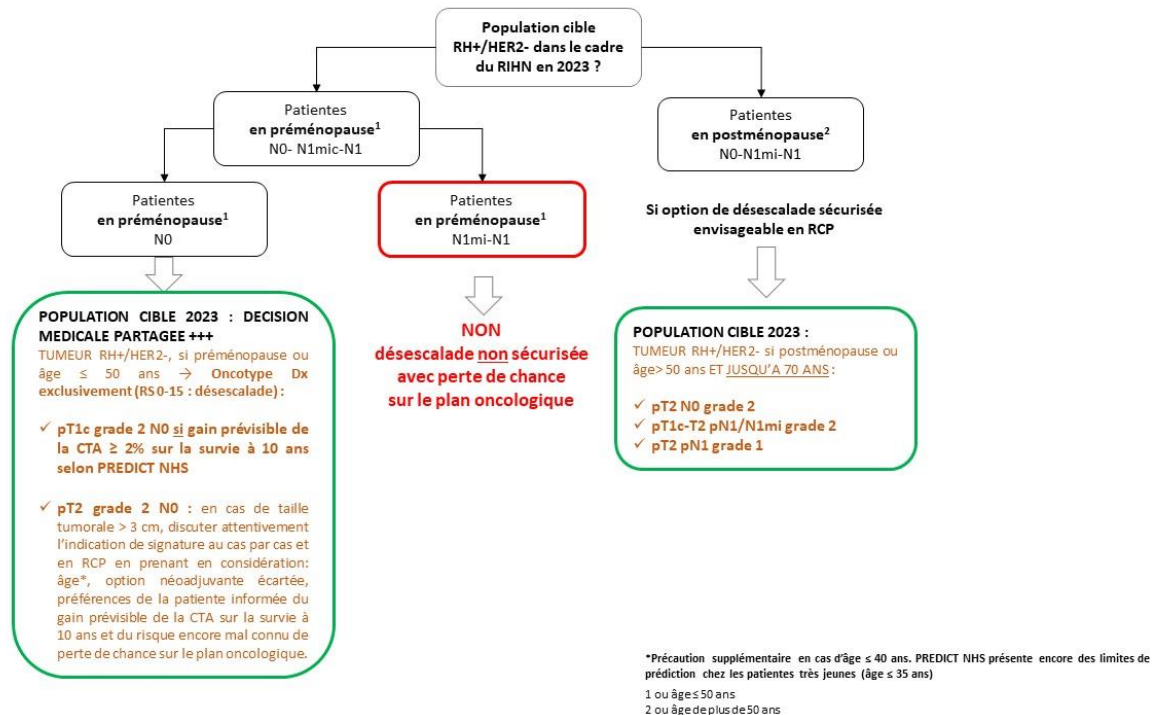


Figure 6 : Diagramme identifiant la nouvelle population cible des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+*/HER2- en 2023

Perspectives

- Une actualisation avec réévaluation du service attendu sera programmée dès la publication de deux essais randomisés en cours : analyse finale de RxPONDER en population N1 (Oncotype Dx) et des résultats d'OPTIMA attendus en 2026 en population à risque clinique intermédiaire/haut et élevé de stade 3 (Prosigna). Les résultats de l'essai OFSET en préménopause (Oncotype Dx) débuté en 2023 ne seront pas disponibles avant plusieurs années.
- Les résultats les plus matures de TAILORx à 5 ans et à 10 ans (toutes les patientes ayant au moins 10 ans de suivi) devraient pouvoir être obtenus en préménopause et en postménopause chez les patientes à risque intermédiaire/Haut selon Adjuvant ! ; les données comparatives en population de 70 ans et plus également (TAILORx et RxPONDER).
- Des analyses de bases de données françaises ou de registres prospectifs de patientes atteintes d'un cancer du sein disposant d'échantillons tumoraux archivés seraient nécessaires. L'estimation

de la valeur ajoutée pronostique des signatures génomiques au-delà d'un algorithme clinique bien établi (PREDICT NHS) serait utile en vue de développer et puis de proposer aux patientes un modèle clinico-génomique complet et valide.

- Des données de sécurité rassurantes sur le plan oncologique chez les patientes ≤ 50 ans ou en préménopause ayant été désescaladées sur la base d'une signature seront aussi nécessaires. Le soutien d'institutions comme l'INCa et l'Assurance Maladie pour obtenir des données de prescriptions (registre FRESH) ou du réseau UNICANCER pour ses registres spécifiques (registre CANTO) seront aussi nécessaires.

Références bibliographiques

1. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2023 — march 23, 2023. Plymouth Meeting: NCCN; 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
2. American society of Clinical Oncology, Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, *et al.* Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16):1816-37. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.00069>
3. Onco-Occitanie. Sénologie. Référentiel régional. Toulouse: Onco-Occitanie; 2022. <https://www.calameo.com/onco-occitanie/read/0071780922994b729bac6>
4. Réseau régional de cancérologie – OncoNormandie. Cancer du sein invasif. Référentiel normand. Version 2022. Caen: OncoNormandie; 2022. https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2018/02/20230103_REFERENTIEL-NORMAND-SEIN.pdf
5. European School of Oncology, European Society of Medical Oncology, Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, *et al.* ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 2022;33(11):1097-118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.007>
6. Institut Gustave Roussy, Institut Curie, Assistance publique - hôpitaux de Paris. Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022. Villejuif: IGR; 2021. <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-senorif-2021-2022.pdf>
7. European Commission Initiative on Breast Cancer, Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, *et al.* Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer* 2021;124(9):1503-12. <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-01247-z>
8. European Society of Breast Cancer Specialists, International Society of Geriatric Oncology, Biganzoli L, Battisti NM, Wildiers H, McCartney A, *et al.* Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021;22(7):e327-e40. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30741-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30741-5)
9. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
10. Michiels S, Ternes N, Rotolo F. Statistical controversies in clinical research: prognostic gene signatures are not (yet) useful in clinical practice. *Ann Oncol* 2016;27(12):2160-7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw307>
11. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, Martin AL, Dumas A, Dauchy S, *et al.* UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). *ESMO Open* 2019;4(5):e000562. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000562>
12. Ferreira AR, di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, *et al.* Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019;30(11):1784-95. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz298>
13. Dumas E, Laot L, Coussy F, Grandal Rejo B, Daoud E, Laas E, *et al.* The French Early Breast Cancer Cohort (FRESH): a resource for breast cancer research and evaluations of oncology practices based on the French National Healthcare System Database (SNDS). *Cancers* 2022;14(11):2671. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14112671>
14. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, de Angelis C, Gerratana L, *et al.* Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast cancer: a consensus review. *Cancers* 2022;14(8):1898. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14081898>
15. Institute of Medicine, Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS. Evolution of translational Omics: lessons learned and the path forward. Washington: The National Academies Press; 2012. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13297
16. Michiels S, Kramar A, Koscielny S. Multidimensionality of microarrays: statistical challenges and (im)possible solutions. *Mol Oncol* 2011;5(2):190-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2011.01.002>
17. McShane LM, Cavenagh MM, Lively TG, Eberhard DA, Bigbee WL, Williams PM, *et al.* Criteria for the use of omics-based predictors in clinical trials: explanation and elaboration. *BMC Med* 2013;11:220. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-220>
18. McShane LM, Cavenagh MM, Lively TG, Eberhard DA, Bigbee WL, Williams PM, *et al.* Criteria for the use of omics-based predictors in clinical trials. *Nature* 2013;502(7471):317-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12564>
19. [ARTICLE RETRACTE] Acharya CR, Hsu DS, Anders CK, Anguiano A, Salter KH, Walters KS, *et al.* Retraction: Acharya CR, *et al.* Gene expression signatures,

- clinicopathological features, and individualized therapy in breast cancer. *JAMA*. 2008;299(13):1574-1587 [letter]. *JAMA* 2012;307(5):453.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.2>
20. [ARTICLE RETRACTE] Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, *et al.* Retraction: A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:570-80 [letter]. *N Engl J Med* 2011;364(12):1176.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1101915>
21. [ARTICLE RETRACTE] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M, *et al.* Retraction: Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial [commentary]. *Lancet Oncol* 2011;12(2):116.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70011-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70011-0)
22. [ARTICLE RETRACTE] Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, *et al.* Retraction: Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 2011;17(1):135.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm0111-135>
23. Baggerly K. Disclose all data in publications. *Nature* 2010;467(7314):401.
<http://dx.doi.org/10.1038/467401b>
24. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, *et al.* Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) [abstract]. Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio. *Cancer Res* 2021;81(4 Suppl):GS3-00.
<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00>
25. Kalinsky KM, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, *et al.* Abstract GS2-07: Updated results from a phase 3 randomized clinical trial in participants (pts) with 1-3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) ≤ 25 randomized to endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT): SWOG S1007 (RxPONDER) [abstract]. Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7-10; San Antonio. *Cancer Res* 2022;82(4 Suppl):GS2-07.
<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-GS2-07>
26. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JM, Delaloge S, Pierga JY, *et al.* 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3)
27. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, *et al.* 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-47.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
28. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, *et al.* Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(25):2395-405.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>
29. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, *et al.* Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
30. National Institute for Health and Care Excellence. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance. London: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/resources/tumour-profiling-tests-to-guide-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-pdf-1053750722245>
31. Cancer Care Ontario, Blanchette P, Sivajohanathan D, Bartlett J, Eisen A, Feilotter H, *et al.* Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage invasive breast cancer. Guideline MOTAC-4 version 2. Toronto: CCO; 2022.
<https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31766>
32. Piccart MJ, Kalinsky K, Gray R, Barlow WE, Poncet C, Cardoso F, *et al.* Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust [editorial]. *Ann Oncol* 2021;32(9):1077-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.804>
33. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(4):262-72.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djj052>
34. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, *et al.* Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1239-46.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.07.1522>
35. Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, Desmedt C, Haibe-Kains B, Valero V, *et al.* Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3185-91.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.18.5934>
36. Wyld L, Reed MW, Collins K, Ward S, Holmes G, Morgan J, *et al.* Improving outcomes for women aged 70 years or above with early breast cancer: research programme including a cluster RCT. *Programme Grants Appl Res* 2022;10(6).
<http://dx.doi.org/10.3310/xzoe2552>
37. Brain E, Viansone AA, Bourbonloux E, Rigal O, Ferrero JM, Kirscher S, *et al.* Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2-breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial [abstract]. Proceedings of the 2022 ASCO annual meeting, June 3-7, 2022, Chicago. *J Clin Oncol* 2022;40(16 Suppl):500.
http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.500

38. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1342.5 Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit. Public Summary Document. MSAC 76th meeting, 1-2 august 2019. Canberra: MSAC; 2019.
<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1342-public>
39. Medical Services Advisory Committee. Application No. 1376.1 – 70 gene signature (MammaPrint) for use in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit. Public Summary Document. MSAC 82nd meeting, 29-30 july 2021. Canberra: MSAC; 2021.
<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1376.1-public>
40. Norwegian Institute of Public Health, Fagerlund BC, Chudasama KK, Brurberg KG, Robberstad B, Rose C, *et al.* Prosigna gene signature to assess expected benefit from chemotherapy in breast cancer. Assessment of manufacturer's submission. Oslo: NIPH; 2019.
https://www.fhi.no/en/publ/2019/Prosigna_Gene_Signature_to_Assess_Expected_Benefit_from_Chemotherapy_in_Breast_Cancer/
41. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Biomarker-based tests to support the decision for or against adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer – update to Commission D14-011. Köln: IQWiG; 2020.
https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarkers-in-breast-cancer_extract-of-rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386
42. Ontario Health. Gene expression profiling tests for early-stage invasive breast cancer: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2020;20(10).
43. Ministère de la santé et des services sociaux. Position intérimaire balisant l'utilisation du test Oncotype DX® pour le cancer du sein avec atteinte ganglionnaire. Document d'orientation. Québec: MSSS; 2021.
44. Health Information and Quality Authority. A rapid health technology assessment of gene expression profiling tests for guiding the use of adjuvant chemotherapy in early-stage invasive breast cancer. Dublin: HIQA; 2023.
https://www.higa.ie/sites/default/files/2023-02/HTA%20of%20GEP%20tests%20to%20guide%20treatment%20in%20early%20breast%20cancer_Full%20report.pdf
45. Curigliano G, Cardoso F, Gnant M, Harbeck N, King J, Laenkholm AV, *et al.* PROCURE European consensus on breast cancer multigene signatures in early breast cancer management. NPJ Breast Cancer 2023;9(1):8.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41523-023-00510-9>
46. Penault-Llorca F, Harbeck N, Prat A, King J, Curigliano G, Cardoso F, *et al.* A02 Perspective française sur l'utilité des signatures multigéniques du cancer du sein dans la pratique clinique courante : résultats du projet PROCURE [abstract]. 42^{es} Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Palais des congrès NICE ACROPOLIS, 9-11 novembre 2022. Nice: SFSPM; 2022.
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/33518.pdf>
47. Hequet D, Rouzier R, Lerebours F, Menet E, Dalenc F, Nicolai V, *et al.* 175P Prosigna test for early breast cancer patients in real-life [abstract]. Proceedings of the ESMO Congress 2021, 16 – 21 september 2021. Ann Oncol 2021;32(Suppl 5):S435.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.456>
48. European Society for Medical Oncology, Trapani D, Franzoi MA, Burstein HJ, Carey LA, Delaloge S, *et al.* Risk-adapted modulation through de-intensification of cancer treatments: an ESMO classification. Ann Oncol 2022;33(7):702-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.273>
49. Sparano J, Gray RJ, Makower D, Albain KS, Hayes DF, Geyer C, *et al.* Abstract GS1-05: Trial assigning individualized options for treatment (TAILORx): an update including 12-year event rates [abstract]. Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6-10, San Antonio. San Antonio: SABCS; 2022.
<https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/2022%20SABCS/Tuesday.pdf>
50. 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>
51. 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>
52. 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.
<http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD9-08>
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, *et al.* OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess* 2016;20(10).
<http://dx.doi.org/10.3310/hta20100>
57. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, *et al.* 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
58. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>
59. 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>
60. Ragusi MA, van der Velden BH, van Maaren MC, van der Wall E, van Gils CH, Pijnappel RM, *et al.* Population-based estimates of overtreatment with adjuvant systemic therapy in early breast cancer patients with data from the Netherlands and the USA. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(1):161-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-022-06550-2>
61. American Joint Committee on Cancer, Kattan MW, Hess KR, Amin MB, Lu Y, Moons KG, *et al.* American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2016;66(5):370-4.
<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21339>
62. National Institute for Health and Care Excellence. Diagnostics consultation document. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. London: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-dg10015/documents/diagnostics-consultation-document>
63. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2023: optimization of treatment for patients with primary breast cancer - a brief summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2023;18(3):213-22.
<http://dx.doi.org/10.1159/000530584>
64. Ring A, Harder H, Langridge C, Ballinger RS, Fallowfield LJ. Adjuvant chemotherapy in elderly women with breast cancer (ACHEW): an observational study identifying MDT perceptions and barriers to decision making. *Ann Oncol* 2013;24(5):1211-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds642>
65. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446-52.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp335>
66. European Society for Medical Oncology, Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
67. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint®. Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. Boulogne-Billancourt: INCA; 2013.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-integral-UPA-PAI-1-ONCOTYPE-DXtm-MAMMAPRINT-R-Valeurs-pronostique-et-predictive-pour-une-utilite-clinique-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein>
68. American Society of Clinical Oncology, Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, *et al.* Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage-invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2838-47.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.74.0472>
69. Grootes I, Keeman R, Blows FM, Milne RL, Giles GG, Swerdlow AJ, *et al.* Incorporating progesterone receptor expression into the PREDICT breast prognostic model. *Eur J Cancer* 2022;173:178-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.011>
70. Institut national du cancer. Cancer du sein infiltrant non métastatique. Questions d'actualité. Boulogne Billancourt: INCA; 2012.
<http://www.e-cancer.fr/content/download/95914/1021156/file/RECOSE-ININFILT12.PDF>
71. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, *et al.* PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R1.
<http://dx.doi.org/10.1186/bcr2464>
72. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, *et al.* A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17(18):6012-20.
<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0926>
73. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.18.1370>
74. Paik S. Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients- NSABP studies B-20 and B-14 [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:S10-S11.
75. Esteva FJ, Sahin AA, Coombes K. Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients — MD Anderson Clinical Validation Study [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:S11.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1026252325164>

76. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/415530a>

77. Chowdhury A, Pharoah PD, Rueda OM. Evaluation and comparison of different breast cancer prognosis scores based on gene expression data. *Breast Cancer Res* 2023;25:17.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13058-023-01612-9>

Experts consultés pour ce travail

Dr GUIU Séverine (Oncologue médicale, CLCC Montpellier) : une audition individuelle et une contribution écrite

Dr FITENI Frédéric (Oncologue médical, CHU de Nîmes)

Pr ANDRE Fabrice (Oncologue médical, Institut Gustave Roussy) : une audition individuelle en raison d'une situation à risque de conflit d'intérêt non financier liée à des activités de recherche

Dr MAC GROGAN Gaëtan (anatomopathologiste, CLCC Bordeaux)

Dr VERRIELE Véronique (anatomopathologiste, CLCC Angers)

Pr LOPEZ Jonathan (biologiste médical, Hospices Civil de Lyon)

Dr TUNON DE LARA (chirurgienne du sein, CLCC Bordeaux)

Dr BOHER Jean Marie (méthodologiste, biostatisticien, CLCC de Marseille)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des experts cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

APP	Analyse en <i>per protocol</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEDiag	Commission d'évaluation des tests diagnostiques, pronostiques et prédictifs
CCP	Critères clinico-pathologiques
CTA	Chimiothérapie adjuvante
CT	Chimiothérapie (en général)
DPI	Déclaration publique d'intérêt
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
GFCO	Groupe francophone de cyto-génomique des cancers
HAS	Haute Autorité de santé
HER2	Récepteurs HER2
HT	Hormonothérapie
HR	Hazard ratio
INCa	Institut National du Cancer
IC95	Intervalle de confiance à 95%
ITT	Intention de traiter
IQWIG	Agence d'évaluation technologique allemande
MSAC	<i>Medical Service Advisory Committee</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIPH	<i>National Institut of Public Health</i>
NS	Non statistiquement significatif
RH	Récepteurs hormonaux
RIHN	Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
RoB2	Risk of Bias tool 2
SA	Service attendu
SABCS	San Antonio Breast Congress Symposium
SFCO	Société française de chirurgie oncologique
SFMPP	Société française de médecine prédictive et personnalisée
SSMD	Survie sans métastase à distance
SSMi	Survie sans maladie invasive

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

