

Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein infiltrant

QUESTIONS / RÉPONSES

Sommaire

1. Qu'est-ce qu'une signature génomique ?2
2. Quelles signatures génomiques la HAS a-t-elle évaluées et pourquoi ?3
3. Quelles sont les populations de femmes chez lesquelles les signatures génomiques pourraient être utiles ?3
4. Pourquoi le remboursement des signatures génomiques dans le cancer du sein est-il aujourd'hui prématuré en France ?3
5. L'avis de la HAS ne risque-t-il pas d'entraîner une perte de chance pour certaines patientes ?4
6. Et demain ?5

Avec environ 55 000 nouveaux cas pour environ 11 700 décès annuels en France¹, le cancer du sein est aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez les femmes.

Un cancer du sein est une tumeur qui se développe à partir des cellules constituant la glande mammaire. Il en existe plusieurs types, présentant des caractéristiques anatomiques, cellulaires et moléculaires différentes.

On parle notamment de carcinome *in situ*² si les cellules tumorales restent localisées au niveau des canaux ou des lobules³ du sein. En revanche, si ces cellules ont traversé la membrane qui entoure les canaux et les lobules et ont envahi les tissus avoisinants, il s'agit d'un carcinome infiltrant.

Dans certains cas, les cellules cancéreuses peuvent se propager par les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques permettant aux cellules cancéreuses d'atteindre d'autres parties du corps (os, foie, poumons). Les nouvelles tumeurs sont appelées métastases et le cancer est qualifié de métastatique.

Outre ces caractéristiques anatomiques, les tumeurs peuvent être distinguées selon un certain nombre de caractéristiques moléculaires. Certaines tumeurs réagissent à la présence d'hormones (hormono-dépendantes) ou encore comptent beaucoup de molécules appelées « human epidermal growth factor receptor 2 » (HER2) qui favorisent la croissance des cellules tumorales.

La prise en charge du cancer du sein dépend du type de tumeur et de l'étendue du cancer au moment du diagnostic. Les différentes pistes thérapeutiques sont discutées par l'équipe soignante en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sur la base de critères clinico-pathologiques traditionnels (CCPT) 4 validés.

Différents traitements sont actuellement disponibles : chirurgie (tumorectomie ou mastectomie), chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie... Leur mise en œuvre varie en fonction du type de cancer traité. [Un document d'information](#) très complet sur les différents traitements est consultable le site de l'INCa.

Une fois la tumeur traitée, pour éviter le risque de récives, une chimiothérapie – dite adjuvante – peut être administrée. La décision de sa réalisation repose elle aussi sur des critères clinico-pathologiques.

1. Qu'est-ce qu'une signature génomique ?

Une signature génomique évalue l'expression de certains gènes impliqués dans le développement et la prolifération d'une tumeur à partir d'un échantillon de celle-ci. Les données recueillies sont traitées par l'intermédiaire d'un modèle mathématique complexe qui a pour objectif d'estimer le niveau de risque de récive du cancer. L'objectif est de réserver la chimiothérapie adjuvante aux cas où elle est pertinente. L'estimation de l'agressivité du cancer et du risque de récive à partir de cet outil pourrait constituer une aide complémentaire à la prise de décision par l'équipe médicale. Les signatures génomiques ne peuvent toutefois pas se substituer aux critères clinico-pathologiques traditionnels dans la prise de décision.

1 Chiffres 2013.

2 © *Les traitements des cancers du sein*, collection. Guides patients Cancer info, INCa, octobre 2013.

3 Les lobules sont des parties du sein qui servent à la production et à l'acheminement du lait maternel.

4 CCPT : âge de la patiente ; type histologique de la tumeur ; taille tumorale ; état de l'envahissement ganglionnaire ; grade histopronostique de la tumeur ; présence d'embolies lymphovasculaires (corps étrangers) ; statut des récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) ; statut des récepteurs HER2.

2. Quelles signatures génomiques la HAS a-t-elle évaluées et pourquoi ?

Quatre signatures génomiques sont aujourd'hui commercialisées et utilisées en France dans la prise en charge du cancer du sein⁵ : Mammaprint[®], Oncotype Dx[®], Prosigna[®] et Endopredict[®].

Leur financement précoce et dérogatoire se fait depuis avril 2016 via un dispositif ministériel réservé aux innovations de biologie médicale : le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN⁶). Tandis que Mammaprint[®] et Oncotype Dx[®] sont issus d'une 1^{ère} génération de tests (2002/2004), Prosigna[®] et Endopredict[®] appartiennent à une 2^{ème} génération de tests (2009/2011). En 2009 et 2013, les deux signatures génomiques de 1^{ère} génération ont fait l'objet d'une évaluation par l'Institut national du cancer (INCa) qui n'avait pas pu conclure sur leur utilité clinique. Dans un souci de clarification scientifique, la HAS s'est autosaisie, soutenue par l'INCa, pour évaluer ces quatre signatures génomiques et plus précisément l'opportunité d'inscrire ces actes au remboursement par l'Assurance maladie. Pour cela, la HAS a évalué si leur utilité clinique, en termes d'impact sur l'état de santé des patientes, était suffisante pour justifier un remboursement par la collectivité.

3. Quelles sont les populations de femmes chez lesquelles les signatures génomiques pourraient être utiles ?

La première étape de l'évaluation par la HAS a été de caractériser les populations de femmes pour lesquelles les signatures génomiques pourraient être utiles dans le contexte français. En effet, en France, la prise en charge thérapeutique du risque de récurrence des patientes s'appuie sur des critères clinico-pathologiques (CCPT) qui ont fait la preuve de leur efficacité et de leur utilité pour une majorité de patientes. Pour les femmes présentant avec les seuls critères CCPT un risque faible ou élevé de récurrence de cancer, la décision thérapeutique est claire. Mais pour certaines patientes, les critères actuels laissent perdurer une incertitude dans la décision de prescrire une chimiothérapie adjuvante.

La HAS a défini les contours de cette population d'intérêt : il s'agit des patientes dites à risque intermédiaire de récurrence. Plus précisément, ce sont les patientes qui présentent un cancer du sein infiltrant, avec une tumeur sensible à l'hormonothérapie (type RO+), n'exprimant pas le récepteur HER2 (type HER2-), de taille comprise entre 1 à 5 cm, de grade 2 et sans envahissement ganglionnaire ou avec micro-envahissement limité. Cette population concerne 5 à 10% des patientes présentant un cancer du sein infiltrant.

4. Pourquoi le remboursement des signatures génomiques dans le cancer du sein est-il aujourd'hui prématuré en France ?

Après avoir défini la population pour laquelle le recours à une signature génomique serait utile, la HAS a entrepris une analyse critique des études scientifiques existantes sur le sujet. Cette analyse a été effectuée conjointement par le service d'évaluation des actes professionnels de la HAS et un groupe d'experts pluridisciplinaire exempts de tout conflit d'intérêt. Ce groupe de travail était constitué de 13 membres, dont des oncologues, des biologistes, des pathologistes, des méthodologistes spécialisés en oncologie, un chirurgien et un membre d'association de patientes. A l'issue d'une étape de sélection

⁵ Il existe d'autres tests biologiques de type « signature génomique » en développement dans d'autres cancers (cancer de la prostate et du côlon par exemple).

⁶ Le RIHN permet une prise en charge dérogatoire, transitoire et conditionnelle, au titre du soutien à l'innovation. Il est différent d'un remboursement par l'Assurance maladie.

bibliographique systématique, la HAS a retenu les études susceptibles d'apporter des données exploitables sur l'utilité clinique des signatures génomiques – soit quatre études comparatives.

Toutefois, à l'issue de l'analyse selon les standards internationaux, aucune des quatre études retenues n'a présenté de données permettant de valider l'utilité clinique des signatures génomiques chez les femmes pour lesquelles subsiste une incertitude dans la décision de recourir à une chimiothérapie adjuvante. En effet, outre la présence de biais méthodologiques, ces études ont été menées sur des populations ne correspondant pas à cette situation d'incertitude. De plus, ces études ont été majoritairement menées à l'étranger (principalement aux Etats Unis), dans des pays où les stratégies de soins et les contraintes médico-légales sont différentes des nôtres. Ceci a amené au fait que les populations de patientes incluses dans les études n'étaient pas celles qui auraient bénéficié de ces examens en France. Par conséquent, la transposition des résultats n'est pas possible.

Focus sur les différences entre l'approche française et celle des Etats-Unis

- ➔ La France et les Etats-Unis possèdent des systèmes de santé différents que ce soit en matière de contraintes médico-légales, de pratiques professionnelles ou de prise en charge financière des soins (sécurité sociale vs assurances majoritairement privées). Point important, le contexte médico-légal très spécifique aux Etats-Unis conduit à traiter par chimiothérapie adjuvante des patientes qui seraient peu susceptibles d'en recevoir une en France : la mise en place de traitements adjuvants est plus fréquente, même pour des populations à faible risque de récurrence.
- ➔ La population cible des signatures génomiques aux Etats-Unis apparaît plus large qu'en France.
- ➔ La désescalade thérapeutique y constitue un véritable enjeu dans lequel s'inscrit pleinement l'utilisation des signatures moléculaires.

Par ailleurs, ces études montrent que pour une même patiente, la décision de chimiothérapie adjuvante diffère dans 20 à 25 % des cas selon la signature génomique utilisée. Ceci interroge sur la fiabilité respective des tests lors de leur utilisation auprès de la population d'intérêt et rend nécessaire des études comparatives.

Au regard de tous ces éléments, la HAS estime que leur inscription au remboursement est aujourd'hui prématurée.

5. L'avis de la HAS ne risque-t-il pas d'entraîner une perte de chance pour certaines patientes ?

La chimiothérapie adjuvante peut être à l'origine d'effets secondaires indésirables (vomissements, nausées, perte de cheveux,...). Il est primordial de n'y recourir que lorsque cela est utile. A contrario, la décision de ne pas mettre en œuvre de chimiothérapie adjuvante ne doit pas aboutir à une perte de chance pour la patiente.

Les signatures génomiques pourraient potentiellement permettre d'affiner l'appréciation du risque de récurrence et de l'intérêt du recours à une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins, leur évaluation par la HAS n'a pas permis d'établir leur utilité clinique dans les situations où il y aurait le plus besoin d'y recourir. L'avis de la HAS, loin d'entraîner une perte de chance pour les patientes, va au contraire cibler

leur utilisation. En effet, recourir aux signatures génomiques hors de la population d'intérêt définie par la HAS pourrait :

- mener à la décision de ne pas faire bénéficier une patiente d'une chimiothérapie pourtant indispensable et donc d'aboutir de ce fait à une réelle perte de chance ;
- ou, a contrario, générer des chimiothérapies adjuvantes non justifiées (risque de sur-traitement avec des effets secondaires non négligeables pour les patientes).

6. Et demain ?

La HAS pourra revoir son avis en vue du remboursement lorsqu'elle disposera de nouvelles données exploitables. Pour elle, il est indispensable de poursuivre la recherche clinique sur les signatures génomiques – prioritairement dans la population d'intérêt identifiée par la HAS (5 à 10% des cancers infiltrants) pour laquelle les signatures génomiques auraient potentiellement une valeur ajoutée.

C'est pourquoi, dans un contexte de soutien à l'innovation et de développement d'une médecine de précision, la HAS recommande le maintien d'un financement dans le cadre du RIHN, mais que celui-ci soit :

- ciblé sur la population d'intérêt identifiée par la HAS ;
- conditionné par le recueil exhaustif et contributif de données cliniques dans le cadre d'une étude clinique prospective comparative⁷ pour toute signature génomique.

Par ailleurs, les travaux de la HAS ont mis en exergue l'absence de recommandations nationales clarifiant les indications et les non-indications de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein infiltrant. En France, l'hétérogénéité dans la prescription de cette chimiothérapie se trouve potentiellement accentuée du fait de l'existence de nombreux référentiels régionaux parfois divergents. La HAS recommande l'élaboration par l'Institut national du cancer (INCa) d'un référentiel de bonnes pratiques au niveau national.

Enfin, la HAS souligne le besoin de renforcer aussi la recherche française dans le domaine de l'estimation du risque de récurrence de toutes ces tumeurs pour lesquelles subsiste une incertitude décisionnelle. Pour y parvenir, la HAS recommande de mener des études pronostiques à partir de données récentes.

⁷ Conformément aux exigences méthodologiques décrites dans le rapport d'évaluation