



À propos de la prise en charge des tests prédictifs de récurrence métastatique dans les cancers du sein

Jacques Robert

Université de Bordeaux, Inserm U 1218, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France

j.robert@bordeaux.unicancer.fr

About the reimbursement of tests predictive of metastatic relapse in operated breast cancers

D'une façon que j'ai personnellement trouvée inattendue, la Haute Autorité de santé (HAS) a rendu un avis défavorable au remboursement par l'Assurance maladie des tests « moléculaires » prédictifs de la rechute métastatique des cancers du sein opérés. Rappelons que ces tests sont basés sur le profil d'expression d'un ensemble de gènes sélectionnés par des études « supervisées » conduites dès les années 2000 [1,2] et validées en particulier par l'étude MINDACT (test Mamma-print) qui a inclus, dans une très belle collaboration internationale, près de 6700 patientes [3]. Ils visent à remplacer l'évaluation « empirique » du risque de récurrence métastatique basée sur un ensemble de critères anatomocliniques (âge de la patiente, taille de la tumeur, nombre de ganglions envahis, grade histopronostique, statut des récepteurs hormonaux, etc.) dont on peut trouver une synthèse sur divers sites web [4,5].

Pourquoi chercher à connaître le risque de récurrence métastatique ? Essentiellement pour décider de la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante. La survenue d'une métastase signe l'incurabilité de la maladie, mais la prescription d'une chimiothérapie à une patiente potentiellement guérie s'accompagne, sans même évoquer les diverses toxicités « acceptables » de toute chimiothérapie, d'un risque évalué à 0,3 % de développer une leucémie secondaire, le plus souvent létale. L'oncologue doit donc peser le risque de récurrence métastatique et celui de la survenue d'une leucémie secondaire pour décider de prescrire une chimiothérapie adjuvante. C'est là que se situe l'intérêt des tests prédictifs actuellement sur le marché.

L'étude MINDACT, dont les résultats définitifs ne sont pas encore connus, a clairement montré à partir des données disponibles que l'on pouvait s'abstenir de prescrire une chimiothérapie adjuvante aux patientes considérées comme « à haut risque » par les outils classiques anatomocliniques mais « à faible risque » par l'outil moléculaire. Environ 4000 patientes opérées par an en

France sont précisément considérées à haut risque par l'analyse anatomoclinique et sont donc justiciables de la prescription d'un test moléculaire. Si l'on regarde les chiffres précis de l'étude MINDACT, 3356 patientes auraient reçu une chimiothérapie si l'on avait tenu compte du test anatomoclinique, contre 2398 si l'on avait tenu compte du test moléculaire : cela représente une différence de près de 15 % des patientes incluses dans l'étude. Compte-tenu que 3356 patientes étaient à haut risque anatomoclinique dans cette étude et que 1550 d'entre elles étaient à faible risque moléculaire, on peut calculer que, sur les 4000 patientes attendues en France chaque année comme étant à risque anatomoclinique élevé, on pourrait épargner une chimiothérapie adjuvante à 1850 d'entre elles, et éviter par conséquent la survenue d'une leucémie secondaire à cinq ou six d'entre elles. . .

Je ne ferai pas ici la comparaison des quatre tests proposés qui sont actuellement pris en charge dans le cadre des RIHN (Référentiel des actes innovants hors nomenclature) et qui ont été validés avec un niveau de preuve certes limité, certains de façon rétrospective. Rappelons qu'à l'exception de Mammaprint, ils ont été entièrement développés par l'industrie dont l'intérêt est de les commercialiser sans attendre. Je voudrais simplement souligner le fait que le coût de 1850 chimiothérapies adjuvantes (incluant non seulement celui des médicaments mais aussi et

surtout celui de la prise en charge des effets secondaires habituels – alopecie, neutropénie, mucite), ajouté à celui, non quantifiable, des cinq à six décès attendus, est certainement inférieur à celui des 4000 tests moléculaires permettant d'éviter ces 1850 prescriptions de chimiothérapie. La logique comptable, que l'on ne peut négliger, me paraît être prise en défaut. . .

L'HAS recommande en outre la mise en place d'un essai comparant les quatre tests moléculaires actuellement sur le marché. J'émet les doutes les plus sérieux sur la faisabilité de cette comparaison : d'abord parce que les laboratoires qui les ont développés ne mettront certainement pas un centime dans une telle étude, pour des raisons commerciales ; ensuite parce que, s'il a fallu huit ans, 6700 patientes et 38 millions d'euros pour montrer qu'un test, le test Mammaprint étudié dans l'essai MINDACT, autorisait à ne pas prescrire une chimiothérapie à 15 % des patientes incluses, quelles seront la durée, le nombre d'inclusions et le coût d'une étude comparative de quatre tests ? N'oublions pas, pour conclure, que les quatre tests disponibles restent pris en charge provisoirement. . . en attendant qu'ils le soient de façon définitive par l'Assurance maladie.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] 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;415:530–6.
- [2] van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.
- [3] 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;375:717–29.
- [4] https://breast.predict.nhs.uk/predict_v2.0.html.
- [5] <http://www.adjuvantonline.com/>.