

## Tests génomiques et cancer du sein

Delphine Héquet<sup>1,2</sup>

Et les investigateurs de l'étude POTENTIAL

Hequet D<sup>1,2</sup>, Hajjaji N<sup>3,4</sup>, Charafe-Jauffret E<sup>5</sup>, Boucrauta A<sup>5</sup>, Dalenc F<sup>6</sup>, Nicolai V<sup>6</sup>, Lopez J<sup>7</sup>,  
Tredan O<sup>8,9</sup>, Deluche E<sup>10</sup>, Fermeaux V<sup>11</sup>, Tixier L<sup>12, 13</sup>, Cayre A<sup>12, 13</sup>, Menet E<sup>14</sup>, Lerebours F<sup>15</sup>,  
Rouzier R<sup>16</sup>

### Affiliations

1. Surgery Department, Institut Curie, St Cloud, France
2. INSERM U900, PSL, St Cloud, France
3. Breast Cancer Department, Oscar Lambret Cancer Center, Lille, France.
4. Laboratoire Protéomique, Réponse inflammatoire et Spectométrie de Masse (PRISM), Inserm U1192, University of Lille, Lille, France.
5. Department of Biopathology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
6. Department of medical oncology, Institut universitaire du cancer-oncopole, institut Claudius-Regaud, Toulouse, France
7. Department of Biopathology, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France
8. Department of medical oncology, Centre Leon Berard, Lyon, France
9. CNRS UMR5286, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, F-69000 Lyon, France
10. Department of medical oncology, CHU Limoges, France
11. Department of biopathology, CHU Limoges, France
12. Department of biopathology, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, France
13. University Clermont Auvergne, INSERM U1240, Clermont-Ferrand, France
14. Pathology Department, Institut Curie, St Cloud, France
15. Oncology Department, Institut Curie, St Cloud, France
16. Surgery Department, Centre François Baclesse, Caen, France

Les recommandations internationales incluent les tests génomiques comme outil d'aide à la décision de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH) et sans surexpression des Human Epidermal factor Receptor 2 (HER2 ; (1-3)). Les indications de tests génomiques ne sont pas très précises dans ces recommandations, allant d'un large panel de situations intermédiaires (pT1 à pT3, y compris en cas d'atteinte axillaire pour le NCNN) à toutes situations de cancer RH+, HER2- (ASCO, ESMO) avec hésitation sur le bénéfice de chimiothérapie adjuvante.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a encadré les prescriptions de tests génomiques en 2019 (4). Ainsi, les critères de réalisation des tests sont : pT1c-pT2, pN0-pN1mi, grade 2. Toutefois, ces recommandations ne sont pas opposables ; il s'agit d'un état des lieux de la pertinence de l'usage des tests en cas de cancer du sein RH+, HER2-. En pratique courante, des tests sont réalisés en dehors de ces indications, en fonction de recommandations locales.

Nous avons réalisé un registre des tests réalisés en vie réelle depuis 2016 dans 8 centres répartis sur le territoire national. Au total, 2331 patientes ont eu un test Prosigna pour orienter la décision de chimiothérapie adjuvante. Parmi elles, 64% n'étaient pas dans les indications de tests de la HAS. Ce pourcentage était stable dans le temps entre 2016 et 2020, y compris en 2019 correspondant à l'année de la parution des indications de la HAS.

La limitation des indications de tests génomiques est en partie liée aux coûts de réalisation des tests, aux alentours de 1200€ à 2000€ en fonction des tests. Un remboursement partiel, temporaire et soumis à évaluation est en place en France pour ces signatures depuis 2016, dans le cadre du Registre des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN). L'impact médico-économique des tests génomiques est peu étudié. Cela tient notamment à la variation des prix des tests, à des modalités de prise en charge des soins différentes selon les systèmes de santé et à des indications non homogènes des tests. De plus, les véritables études médico-

économiques d'impact nécessitent d'intégrer l'évaluation de la qualité de vie et la mesure du pronostic afin d'établir les QALY (Quality Adjusted Life-Year).

Quelques études internationales mettent en évidence une économie de coûts en cas d'utilisation des tests génomiques (5-7). Ainsi, l'étude OPTIMA Prelim trial a évalué les économies de coûts à travers une étude randomisée dans une population de patientes avec cancer du sein à haut risque de récurrence clinique (pT3 ou envahissement ganglionnaire). Deux bras ont permis d'évaluer l'impact clinique et les coûts de prises en charge : un bras chimiothérapie standard, un bras test génomique dont le résultat indiquait ou non une chimiothérapie. Dans 86% des cas, l'utilisation d'un test génomique (quel que soit le test utilisé) pour orienter l'indication de chimiothérapie adjuvante, permettait une diminution des coûts, même dans cette population très à risque de recevoir de la chimiothérapie.

Rappelons que le surcoût d'une chimiothérapie dans un parcours de soin de cancer du sein précoce est majeur. Les coûts médicaux directs comprennent toutes les consommations de soins, les traitements administrés, les hôpitaux de jour, les prises en charge des complications, les examens de surveillance. A cela s'ajoutent les coûts non médicaux directs, majoritairement représentés par les indemnités journalières. Plus de 40% des patientes nouvellement diagnostiquées avec un cancer du sein sont actives, et l'administration de chimiothérapie est le déterminant principal d'arrêt de travail (8-10). Les indemnités journalières peuvent représenter jusqu'à 50% des coûts médicaux directs d'un parcours de soins (8). Nous avons estimé lors d'une précédente étude, un surcoût de presque 10 000€ lorsqu'une chimiothérapie est administrée en adjuvant d'un cancer du sein (coûts médicaux et non médicaux directs sur 1 an (11)).

Ainsi, si l'on considère que 841 de nos 2331 patientes ayant eu un test Prosigna en vie réelle, n'ont pas eu de chimiothérapie suite aux résultats du test, on peut conclure que l'usage du test

permet une économie de coût, même en dehors des indications HAS. Cela suggère une possible extension des indications.

L'intérêt clinique des tests génomiques chez les patientes ménopausées avec envahissement ganglionnaire est un exemple d'indication élargie (12). En effet, l'étude RxPonder a mis en évidence que le test Oncotype Dx présentait une utilité clinique chez les patientes ménopausées ayant un envahissement ganglionnaire, permettant d'éviter une chimiothérapie en cas de Recurrence Score faible (<25). Il reste à démontrer que les autres tests, déjà utilisés en routine en cas d'envahissement ganglionnaire, présentent la même performance.

L'inscription des tests génomiques dans le RIHN devrait par ailleurs évoluer très prochainement, la durée en étant limitée. Il reste à savoir si les tests obtiendront un remboursement, et quelles indications seront retenues pour faire valoir ce remboursement. Les études passées et en cours devront être prises en compte, y compris les données médico-économiques de vie réelle.

## Références

1. NCCN Guidelines Version 4.2022, Invasive breast cancer. Available at : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Last visited: 11th February 2022.
2. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson and E. Senkus. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220.
3. ASCO Breast Cancer Guidelines. Available at: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>. Last visited 14<sup>th</sup> February 2022.
4. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Available at: <https://www.has->

[sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/rapport\\_signatures\\_genomiques.pdf](https://sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/rapport_signatures_genomiques.pdf).

Last visited: 21th June 2021

5. Crolley VE, Marashi H, Rawther S, Sirohi B, Parton M, Graham J, Vinayan A, Sutherland S, Rigg A, Wadhawan A, Harper-Wynne C, Spurrell E, Bond H, Raja F, King J (2020) The impact of Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience. *Breast Cancer Res Treat* 180(3):809-817. doi: 10.1007/s10549-020-05578-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170635
6. Rizki H, Hillyar C, Abbassi O, Miles-Dua S. *Cureus* (2020) The Utility of Oncotype DX for Adjuvant Chemotherapy Treatment Decisions in Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative, Node-negative Breast Cancer 14;12(3):e7269. doi: 10.7759/cureus.7269. PMID: 32195072
7. Hall PS, Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L, Dunn JA, Bartlett JMS, Cameron DA, Marshall A, Campbell A, Macpherson IR, Dan Rea, Francis A, Earl H, Morgan A, Stein RC, McCabe C; OPTIMA Trial Management Group. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. *Value Health*. 2017 Dec;20(10):1311-1318
8. Arfi A, Baffert S, Soilly AL, Huchon C, Rey F, Asselain B, Neffati S, Rouzier R, Héquet D. Determinants of return at work of breast cancer patients: results from the OPTISOINS01 French prospective study. *BMJ Open*. 2018 May 18;8(5):e020276.
9. Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, El Mouhebb M, Di Meglio A, Pinto S, Charles C, Dauchy S, Delaloge S, Arveux P, Coutant C, Cottu P, Lesur A, Lerebours F, Tredan O, Vanlemmens L, Levy C, Lemonnier J, Mesleard C, Andre F, Menvielle G. Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *J Clin Oncol*. 2019 Dec 13;JCO1901726.
10. Bouhnik AD, Bendiane MK, Cortaredona S, Sagaon Teyssier L, Rey D, Berenger C, Seror V, Peretti-Watel P; members of VICAN Group. The labour market, psychosocial outcomes and health conditions in cancer survivors: protocol for a nationwide longitudinal survey 2 and 5 years after cancer diagnosis (the VICAN survey). *BMJ Open*. 2015 Mar 24;5(3).
11. Héquet D, Huchon C, Soilly AL, Asselain B, Berseneff H, Trichot C, Combes A, Alves K, Nguyen T, Rouzier R, Baffert S. Direct medical and non-medical costs of a one-year care

pathway for early operable breast cancer: Results of a French multicenter prospective study. PLoS One. 2019 Jul 10;14(7):e0210917

12. Hequet D, Rouzier R, Lerebours F, Menet E, Dalenc F, Nicolai V, Hajjaji N, Lavau-Denes S, Fermeaux V, Tixier L, Cayre A, Charafe Jauffret E, Boucrauta A, Tredan O, Lopez J. Prosigna test for early breast cancer patients in real-life. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S407-S446. 10.1016/annonc/annonc687.
13. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:2336-2347.