

## SYNTHÈSE

# L'APPORT DES TESTS DE PROFILAGE MOLÉCULAIRE DANS LES DÉCISIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE EN CAS DE CANCER DU SEIN UNE ÉVALUATION RAPIDE





## SYNTHÈSE

# L'APPORT DES TESTS DE PROFILAGE MOLÉCULAIRE DANS LES DÉCISIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE EN CAS DE CANCER DU SEIN UNE ÉVALUATION RAPIDE

LORENA SAN MIGUEL, JOAN VLAYEN, CHRIS DE LAET





## TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE .....	2
OBJET DE CE RAPPORT .....	3
MESSAGES CLÉS .....	3
CONTEXTE.....	4
OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE.....	5
1. QUELLE EST LA VALIDITÉ CLINIQUE ET L'UTILITÉ CLINIQUE DES TESTS GEP ET EXPANDED IHC POUR LE CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE, EN COMPARAISON AVEC LES MÉTHODES CLASSIQUES DE STRATIFICATION DU RISQUE ASSOCIÉ À CES TUMEURS ?.....	8
2. QUEL EST LE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DES TESTS GEP ET EXPANDED IHC POUR LE CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE, EN COMPARAISON AVEC LES MÉTHODES CLASSIQUES DE STRATIFICATION DU RISQUE ASSOCIÉ À CES TUMEURS ? .....	9
3. QUEL SERAIT L'IMPACT BUDGÉTAIRE DE L'INTRODUCTION DE CES TESTS, EN COMPARAISON AVEC LES MÉTHODES CLASSIQUES DE STRATIFICATION DU RISQUE ACTUELLEMENT UTILISÉES EN BELGIQUE? .....	10
RECOMMANDATIONS POLITIQUES .....	12



## PRÉFACE

On peut l'affirmer haut et fort : les taux de survie de certains cancers ont augmenté de façon spectaculaire au cours de ces dernières décennies. Le cancer du sein en est un bel exemple, et cette heureuse avancée est la conséquence de tout un kaléidoscope de progrès : un meilleur dépistage, des médicaments plus efficaces, des techniques chirurgicales affinées, une radiothérapie plus ciblée,... Et surtout : tout cela mis ensemble permet une prise en charge multidisciplinaire, basée sur des données scientifiquement prouvées, et mise en œuvre par des équipes qui ont accumulé de plus en plus d'expérience.

Ces dernières années, la génétique a pris de plus en plus d'importance dans la réalité clinique quotidienne. Cette nouvelle donne ouvre beaucoup de questions inédites. Ainsi, les tests de profilage moléculaire sur lesquels se focalise cette étude ne sont pas en premier lieu destinés à gagner des années de vie supplémentaires. Ils tentent plutôt de répondre à la question : comment pouvons-nous éviter à un plus grand nombre de femmes qui ont un cancer du sein (à un stade précoce) l'exposition à des traitements lourds et agressifs comme la chimiothérapie? Cela est-il possible sans diminuer leurs chances de survie? En d'autres mots, si nous pouvions *prévoir* chez quelles femmes la tumeur se montrera plus agressive ou plus sournoise, nous pourrions leur réserver les chimiothérapies, parce que nous serions sûrs que cela leur offrira réellement des chances supplémentaires, et éviter aux autres cette expérience pénible. C'est du moins la théorie.

Mais on ne se lance pas dans de tels paris sans être certains de les gagner. En matière de recherche aussi, ces nouveaux tests appellent des méthodes largement inédites et très rigoureuses. Celles-ci devront en effet se faire en deux temps : il faut d'abord s'assurer que les tests ont effectivement une bonne valeur prédictive. Ce n'est qu'alors que l'on peut poser la question cruciale : est-ce que les (modifications de) choix thérapeutiques qu'ils induisent sont bénéfiques, à long terme, pour les femmes chez qui ils sont posés ? La réponse n'est pas d'emblée acquise : l'hypothèse est que les nouveaux tests (mais aussi certains anciens) permettent bien de prescrire moins de chimiothérapies, sans pour autant prendre des risques en termes de survie ou de rechutes. Cependant, les tests pourraient aussi, en bout de course, déboucher sur davantage de chimiothérapies, si on se rend compte qu'on avait sous-estimé le risque au départ. Et il y a, comme toujours, la question subsidiaire : est-ce que le bénéfice apporté par ces tests en justifie leur coût (très élevé) ?

Un dernier mot : quand on parle de tests génétiques, on sait qu'on est dans un domaine en évolution ultra-rapide. Avant qu'une technique n'ait fait la preuve de sa fiabilité, une nouvelle a fait son apparition, qui promet des performances encore meilleures. Le marché est immense et la concurrence féroce. Mais les décisions de remboursement par l'assurance maladie ne peuvent pas se baser sur des promesses. Une étude telle que celle-ci est bien imparfaite ; elle ne donne qu'un cliché instantané dans ce tourbillon de progrès. C'est néanmoins le point de référence le plus fiable que nous ayons. Et les femmes atteintes d'un cancer du sein tireront un plus grand bénéfice de tests dont la valeur ajoutée et la sécurité sont démontrées que des promesses de la dernière innovation en date.

Christian LÉONARD  
Directeur général Adjoint

Raf MERTENS  
Directeur général



## OBJET DE CE RAPPORT

Cette étude vise à évaluer l'efficacité clinique, le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire d'une série de tests d'expression génique (GEP) et d'immunohistochimie étendue (*expanded IHC*) dans le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiquement utilisées pour évaluer le pronostic et déterminer le traitement de ces tumeurs.

## MESSAGES CLÉS

1. Les données objectives permettent d'affirmer que la validité clinique (pronostique) des tests GEP et *expanded IHC* est bonne. Ces données concernent principalement trois tests : Oncotype DX, Mammaprint et Mammostrat.
2. Par contre, il existe très peu de données sur l'utilité clinique de ces tests. Pour pouvoir se prononcer à ce sujet, il faut attendre les résultats d'études à long terme sur l'impact de ces tests sur la prise en charge des patientes et sur les taux de survie et de récurrences.
3. Les évaluations économiques sont globalement favorables à l'utilisation de ces tests quand on les compare aux méthodes classiques de stratification des risques.
4. L'option la plus intéressante en termes d'impact budgétaire semble être une utilisation des tests limitée aux patientes dont le risque de récurrence est considéré comme indéterminé quand il est stratifié avec les méthodes classiques.
5. Il existe très peu de données belges sur les critères guidant le choix de proposer ou non une chimiothérapie aux patientes du groupe-cible ER+, LN-, HER2- et sur les méthodes de stratification des risques les plus couramment utilisées. Par conséquent, il est difficile d'estimer la proportion de patientes qui, une fois testées, seraient éligibles pour une chimiothérapie.



## CONTEXTE

Le concept de **médecine personnalisée** part du principe que tous les patients atteints d'une même maladie ne doivent pas nécessairement recevoir le même traitement, mais que ce traitement peut être « personnalisé » en fonction des caractéristiques de la maladie au niveau moléculaire (c'est-à-dire au niveau des gènes exprimés par les cellules malades).

Dans le cas du cancer du sein, cela correspond à l'identification des **gènes et/ou des protéines spécifiquement exprimés par les cellules tumorales**, qui permettent de déterminer, pour chaque patiente, au-delà des classifications cliniques habituelles, l'agressivité de la tumeur, le risque de métastases et les chances de réponse au traitement.

Ces nouveaux tests sont appelés « **tests d'expression génique** » (GEP pour *Gene Expression Profiling* – on parle aussi de « signature génique ») et **tests d'immunohistochimie étendue** (*expanded IHC*). L'ensemble de ces techniques est également désigné par l'expression « **profilage moléculaire** ».

En pratique, ces analyses, rendues possibles par les développements récents en matière de biologie moléculaire, apportent aux cliniciens des indications sur **la nécessité d'ajouter ou non une chimiothérapie** au traitement de base (chirurgie + éventuellement radiothérapie) des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce. Cette question est particulièrement pertinente en cas de tumeur réunissant les caractéristiques ER+ (présence de récepteurs aux œstrogènes), LN- (absence de ganglions lymphatiques atteints) et HER2- (absence de récepteurs pour le *human epidermal growth factor 2*). Ce sous-groupe, dont le pronostic est généralement favorable, représente environ la moitié des cancers du sein diagnostiqués à l'heure actuelle. Étant donné la lourdeur des traitements par chimiothérapie et leur impact budgétaire, il est justifié de se poser la question de leur valeur ajoutée pour cette catégorie de patientes. Pour d'autres catégories de patientes, comme celles ayant des ganglions positifs (LN+), il n'existe encore que très peu d'études.

Les tests de profilage moléculaire s'ajoutent aux autres systèmes de classifications des tumeurs utilisés jusqu'à présent, qui sont la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis), la caractérisation histologique de la tumeur (examen au microscope) et la caractérisation des récepteurs évoquée ci-dessus.

Ces classifications des tumeurs, combinées à certaines caractéristiques de la patiente (âge, état de santé global), servent de base à plusieurs systèmes assez sophistiqués de stratification du pronostic, tels que le *Nottingham Prognostic Index* (NPI) et *Adjuvant Online* !.

**La question qui se pose actuellement est de savoir si les tests de profilage moléculaire apportent une précision supplémentaire par rapport à ces systèmes existants de stratification du risque.**

### Le pronostic du cancer du sein

Le cancer du sein a un relativement bon pronostic en Belgique, avec un taux de survie à 5 ans de 88,0% et un taux de survie relatif à 10 ans de 78,9 % (ces derniers chiffres pour la Flandre uniquement).

Le taux de survie dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic. Il est de 100% pour un stade clinique TNM zéro, de 99,4% pour un stade I, et il tombe à 28,0% pour un stade IV (chiffres Registre belge du Cancer 2012).

Le cancer du sein est responsable de 20% de tous les décès par cancer chez les femmes belges. En 2009, 2360 femmes (et 19 hommes) en sont décédés.





## OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE

Cette étude vise à répondre aux questions suivantes :

- Quelle est la **validité clinique** et l'**utilité clinique** des tests GEP et *expanded* IHC pour le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque associé à ces tumeurs ?
- Quel est le **rapport coût-efficacité** des tests GEP et *expanded* IHC pour le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque associé à ces tumeurs ?
- Quel serait l'**impact budgétaire** de l'introduction de ces tests pour le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque actuellement utilisées en Belgique ?

### *Les différents types de tests explorés dans cette étude*

#### **Gene Expression Profiling (GEP)**

Les tests d'expression génique identifient les gènes exprimés par les cellules cancéreuses. Ils sont basés sur l'identification et la quantification des ARN messagers (mRNA) ou des ADN complémentaires (cDNA) présents dans un échantillon de tissu tumoral. En effet, les mRNA et les cDNA sont un reflet fidèle de la synthèse protéique effectuée par la cellule (normale ou pathologique), et permettent donc de dresser un « profil » de ses propriétés et fonctions actives, et donc des gènes qu'elle exprime.

Les tests GEP utilisés dans les cancers du sein portent sur des séries de gènes qui permettent d'estimer le risque de récurrence et/ou de prédire la sensibilité de la tumeur à certaines chimiothérapies.

#### **Expanded immunohistochemistry (expanded IHC)**

Les tests immunohistochimiques (IHC) mesurent directement le niveau de synthèse de certaines protéines spécifiques (marqueurs tumoraux) plutôt que leurs mRNA ou cDNA. Ils mesurent le nombre de cellules cancéreuses synthétisant ces protéines, sur base d'un marquage spécifique dont

l'intensité varie en fonction de la quantité de protéines présentes dans l'échantillon.

Les tests immunohistochimiques sont utilisés en routine depuis de nombreuses années pour déterminer la présence des récepteurs aux oestrogènes (ER), à la progestérone (PR), ou ceux du *human epidermal growth factor2* (HER2) – ce dernier bien connu depuis une dizaine d'années pour identifier les patientes susceptibles de répondre à un traitement par trastuzumab (Herceptine).

Les tests IHC restent aujourd'hui la méthode la plus courante pour déterminer si les cellules tumorales sont porteuses de ces récepteurs (dont la présence ou l'absence conditionnent le pronostic et le traitement). Le statut des récepteurs déterminé par ces tests correspond en grande partie aux sous-types déterminés par les tests d'expression génique (GEP).

Les tests *expanded* IHC dont il est question dans cette étude ajoutent à ces tests de routine quelques marqueurs supplémentaires (p ex. SLC7A5, HTF9C, NDGR1, CEACAM5,...) ; c'est ce que désigne le terme « *expanded* ».

Les tests *expanded* IHC sont nettement moins coûteux que les tests GEP mais ils sont malheureusement assez peu standardisés à l'heure actuelle.

Notre sélection de tests comprend également un test Elisa, qui est une méthode immuno-enzymatique proche des tests IHC.

#### **Aspects pratiques**

Ces différents types de tests sont réalisés sur des prélèvements de tissu tumoral, soit par biopsie, soit sur pièce opératoire. Pour certains d'entre eux, les échantillons doivent être envoyés dans un laboratoire central unique (OncotypeDX, Mammaprint, H/I et BluePrint); pour d'autres, ils peuvent être analysés dans des laboratoires belges, ce qui réduit considérablement le temps d'attente des résultats (p.ex : IHC4, PAM50 et Endopredict).



Tableau 1 – Liste des tests examinés dans le cadre de cette étude

Dénomination	Méthode	Nombre de gènes ou marqueurs tumoraux	Ordre de prix d'après la littérature
<b>Oncotype DX</b>	qRT-PCR	21 genes	US\$3 400
<b>PAM50</b>	qRT-PCR	50 genes	US\$3 200
<b>MapQuant DX</b>	qRT-PCR	9 genes	To be commercially available in 2015
<b>H/I*</b>	qRT-PCR	3 genes	US\$3 200
<b>Endopredict</b>	qRT-PCR	12 genes	€1811
<b>Mammaprint</b>	Microarray-based	70 genes	€2 675
<b>BluePrint</b>	Microarray-based	80 genes	No additional cost over MammaPrint
<b>Randex Breast Cancer Array</b>	Bio-chip technology	23 genes	Unknown
<b>Mammostrat</b>	Immunohistochemistry	5 markers	GBP1 120-1 620
<b>NPI+</b>	Immunohistochemistry	10 markers	Not yet commercialised
<b>IHC4</b>	Immunohistochemistry	4 markers	GBP150
<b>uPA/PAI-1</b>	ELISA	2 enzymes	€200

\* Test remplacé par le Breast Cancer Index (qui comprend le H/I et 5 gènes de prolifération)



### Pourquoi une si longue liste de tests ?

D'après l'avis des experts consultés préalablement à l'étude (janvier 2014), il semble que tous les tests GEP aient une efficacité similaire mais qu'il existe pour certains d'entre eux davantage de données scientifiquement prouvées (en l'occurrence, Oncotype DX et Mammaprint). Il a donc été décidé d'inclure l'ensemble de ces tests dans l'étude, ce qui non seulement donnera une vision plus large de l'offre existante, mais pourra également favoriser la concurrence, et par conséquent offrir une possibilité de diminuer l'impact financier de ces tests (si leur remboursement est accordé, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle).

### Les méthodes utilisées dans cette étude

- Le KCE a choisi de mener une procédure d'évaluation rapide, limitée aux revues systématiques d'études cliniques publiées dans la littérature scientifique internationale. Une étude plus poussée devra être réalisée quand les résultats d'études cliniques RCT en cours seront publiés (attendus à partir de fin 2015).
- L'évaluation de la qualité des revues systématiques pour la partie clinique s'est faite sur base de l'Amstar Checklist.
- L'évaluation du rapport coût-efficacité s'est basée sur l'analyse critique d'évaluations économiques complètes identifiées via les canaux suivants : Medline/OVID, EMBASE, Econlit/OVID, NHSEED (CRD) et NHSHTA (CRD) ainsi qu'une recherche sur les sites de l'INAHTA et de NICE. La littérature grise n'a pas été incluse dans les recherches.
- L'impact budgétaire a été estimé sur base des données du Registre du Cancer, de la littérature existante et d'opinions d'experts.
- Les questions éthiques que peuvent soulever l'usage de ces tests, comme leur acceptabilité par les patientes ou les éventuelles inégalités d'accès qui pourraient résulter de leur remboursement partiel, ne sont pas prises en compte dans cette étude.



## RÉSULTATS

### *1. Quelle est la validité clinique et l'utilité clinique des tests GEP et expanded IHC pour le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque associé à ces tumeurs ?*

---

La plupart des revues systématiques reprises dans notre analyse de littérature se focalisaient uniquement sur la validité clinique des tests GEP et *expanded IHC*, c'est-à-dire leur valeur pronostique (par ex : dans quelle mesure le test peut-il prévoir précisément le risque de métastases à 10 ans?)

Par contre, il existe très peu d'éléments de preuve relatifs à leur utilité clinique. Celle-ci peut être définie comme la capacité du test à améliorer le devenir des patientes, par exemple en suscitant une modification du traitement par rapport à ce que les tests de routine auraient indiqué.

Pour démontrer cette utilité clinique, il faut connaître l'impact clinique à long terme (par ex. sur la survie globale, le taux de récurrences) des stratégies de traitement décidées sur base des tests de profilage moléculaire. Ces décisions peuvent être posées sur base :

- d'une reclassification du risque : la tumeur est moins agressive (ou plus agressive) que ce que pouvaient laisser penser les tests de routine
- d'une probabilité de réponse à la chimiothérapie : les tests montrent que la tumeur répondra bien/ne répondra pas à tel ou tel médicament.

Seuls des essais prospectifs à long terme permettent d'évaluer ces paramètres. De tels essais n'ont pas encore été publiés à l'heure actuelle mais on attend, au plus tôt pour la fin de l'année 2015, les résultats de trois essais cliniques randomisés (TAILORx, MINDACT, GERICO 11) qui apporteront un début d'information à ce sujet.

### *Résultats de notre recherche*

La validité pronostique de trois tests étudiés (Oncotype DX, MammaPrint, Mammostrat) a été démontrée par des études de bonne qualité, mais cela ne donne que des indications indirectes sur leur utilité clinique. Les preuves directes (études randomisées test-and-treat, études observationnelles comparatives) portant sur l'effet de l'incorporation de ces tests dans la stratégie thérapeutique ne sont pas encore disponibles.

Une limitation importante est liée à notre choix – pragmatique – de nous limiter à une revue de revues, qui introduit un biais et nous empêche de prendre en compte les plus récentes études observationnelles (mais celles-ci n'auraient vraisemblablement pas eu d'impact significatif sur nos résultats).



## 2. *Quel est le rapport coût-efficacité des tests GEP et expanded IHC pour le cancer du sein au stade précoce, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque associé à ces tumeurs ?*

Notre recherche a identifié 27 évaluations économiques de bonne qualité, la plupart publiées au cours de ces 4 dernières années. La majorité de ces études portent sur des tests GEP, qui sont comparés aux méthodes classiques de stratification du risque. Parmi ces études, 7/24 considèrent que les tests GEP sont dominants (càd plus efficaces et plus économiques que la situation actuelle). La majorité des autres obtiennent des ICERs de moins de €10 000 / QALY. Ces sont les tests Oncotype DX et Mammaprint qui font l'objet de la majorité des études.

Pour les tests *expanded* IHC, nous n'avons retenu que deux études portant sur Mammostrat (dont les résultats sont incertains) et une sur IHC4, dont les résultats positifs sont principalement dus à son coût peu élevé.

Enfin, seules quatre études ont comparé différents tests entre eux.

La principale limitation des modèles étudiés est le manque d'études cliniques sur les conséquences à long terme de l'utilisation des tests. De ce fait, les évaluations reposent sur des sources différentes qui ont dû être modélisées ensemble, ce qui mène à des incertitudes sur les résultats globaux.

Par ailleurs, étant donné l'absence de données suffisantes sur des paramètres aussi importants que la population de femmes concernées et les pratiques courantes, nous déconseillons d'extrapoler les résultats actuels à l'ensemble du contexte belge.

### QALY et ICER

Les analyses coût-efficacité font couramment appel à une mesure du résultat-santé appelée **LYG (Life-Years Gained)**, c'est à dire le nombre d'années de vie gagnées grâce à une intervention. Dans les analyses coût-utilité, les résultats-santé sont fréquemment exprimés en **QALYs (Quality-Adjusted Life Years)**, une mesure où les années de vie gagnées grâce à une intervention (LYG) sont pondérées par la qualité de vie, liée à la santé, durant ces années.

Par ex. certaines interventions, comme le traitement anti-infectieux d'une méningite ou d'une tuberculose 'rapportent' facilement quelques dizaines de QALY ; d'autres traitements comme certains nouveaux anticancéreux utilisés pour les cancers métastasés n'ajoutent en moyenne que quelques mois, donc bien moins qu'un QALY.

**L'ICER (rapport coût-efficacité différentiel)** représente le surcoût estimé par unité de santé supplémentaire générée par une intervention, comparé à son alternative la plus rentable pour la même affection. Il s'agit du rapport entre la différence estimée entre le coût de deux interventions et la différence estimée de ces deux interventions en termes de résultats. L'ICER est utilisé essentiellement pour contribuer à une prise de décision éclairée lorsqu'il s'agit de choisir entre différentes interventions.

L'ICER s'exprime en € par QALY ; il varie fortement, allant de quelques dizaines ou centaines d'euro par QALY (p.ex. pour les antituberculeux) jusqu'à 100.000 euro par QALY voire plus (p.ex. pour un vaccin onéreux contre une maladie rare, comme la méningite).



### 3. *Quel serait l'impact budgétaire de l'introduction de ces tests, en comparaison avec les méthodes classiques de stratification du risque actuellement utilisées en Belgique?*

Cette partie de notre recherche vise à donner une estimation de l'impact budgétaire à court terme que pourrait avoir l'introduction en pratique clinique des tests GEP et *expanded* IHC, et leur remboursement pour les femmes ayant un diagnostic de cancer du sein ER+, LN-, HER2- au stade précoce.

Ces tests sont actuellement onéreux mais il est de plus en plus admis qu'ils sont coût-efficaces en comparaison avec les méthodes standard de stratification du risque, et qu'ils pourraient effectivement aider à mieux cibler les chimiothérapies et à réduire le nombre de femmes traitées à celles qui en tireront un réel bénéfice.

En Belgique, toutefois, leur utilisation reste assez limitée et sujette à une grande variabilité étant donné qu'ils ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. Ce sont donc les hôpitaux qui doivent absorber leur coût ; ceux qui offrent ce service sont assez peu nombreux.

#### *Résultats de notre recherche*

- L'utilisation des tests de profilage moléculaire chez toutes les femmes ER+, LN-, HER2- (càd 3266 patientes en 2008) entraînerait des coûts supplémentaires de €7 868 600, ou de €7 733 780 en prenant en compte l'incapacité de travail pendant la durée de la chimiothérapie.
- Si les tests ne sont utilisés que chez les patientes dont le risque est intermédiaire (Nottingham Predictive index >3,4 et <5,4 = environ 813 patientes en 2008), ces coûts seraient respectivement de €2 238 200 et €2 103 380.

L'option la plus intéressante en termes d'impact budgétaire semble donc être une utilisation des tests limitée aux patientes dont le risque de récurrence est considéré comme indéterminé.

Il faut toutefois noter que les modèles habituellement utilisés dans les études d'impact ne prennent en compte que les coûts (immédiats) des tests et des chimiothérapies évitées. Les coûts liés aux récurrences tardives ou aux effets secondaires à long terme, qui représentent une part importante des coûts globaux du cancer, ne sont donc pas inclus dans ces évaluations. Sur ce point aussi, on peut espérer que la publication des RCTs actuellement en cours permettra de prendre ces éléments en considération.

À souligner également que nous avons choisi de focaliser notre analyse budgétaire sur le test Oncotype étant donné que c'est celui pour lequel il existe le plus grand nombre de données publiées. Mais ce test est aussi le plus onéreux. Ceci signifie que les coûts auxquels nous arrivons sont probablement surestimés par rapport à l'impact réel qu'aurait l'introduction de ces tests en Belgique si d'autres tests, meilleurs marché, étaient choisis.

#### **Coût global de la chimiothérapie**

Nous estimons le coût approximatif moyen de la chimiothérapie en Belgique à €7 817 (hors incapacité de travail) et à €11 274 (en prenant en compte l'incapacité de travail).

Pour le calcul des coûts liés à la chimiothérapie, nous avons pris en compte, outre les coûts des médicaments eux-mêmes, ceux liés à leurs modalités d'administration (qui requièrent un personnel et des installations spécialisés) et à leurs effets secondaires (qui nécessitent des mesures prophylactiques d'une part et une prise en charge médicale d'autre part).

En plus de la perspective du payeur des soins de santé (« *healthcare payer* ») qui est celle habituellement choisie par le KCE dans ses études d'impact budgétaire, nous avons également tenu compte de l'impact d'une chimiothérapie en termes d'absentéisme (ce qui correspond aux coûts à charge de l'assurance maladie pendant la durée du traitement de chimiothérapie).

Toutefois, dans une perspective plus sociétale, nous aurions aussi pu y ajouter les coûts globaux en termes de productivité, et pas uniquement ceux liés à l'absence du travail pendant la durée de la chimiothérapie, ce qui aurait mené à des résultats plus favorables aux tests. En effet, le fait de recevoir une chimiothérapie est considéré comme un facteur crucial pour la durée de l'incapacité de travail. D'après la littérature belge, les coûts liés à la perte de productivité comptent jusqu'à 86% des coûts totaux du cancer du sein en Belgique.



### Incertitudes relatives à la proportion des patientes recevant une chimiothérapie

En Belgique, les femmes du sous-groupe ER+, LN-, HER2- semblent recevoir relativement peu de chimiothérapies (15% - voir tableau 2) en comparaison avec les populations étudiées dans la plupart des évaluations économiques incluses dans notre revue (26% à 69%). De ce fait, la proportion de patientes présentant un risque intermédiaire ( $3,4 < \text{NPI} \leq 5,4$ ) qui sont éligibles pour recevoir une chimiothérapie devient un facteur critique d'estimation des coûts. En effet, selon que les cliniciens choisissent d'administrer une chimiothérapie à une proportion plus ou moins importante de ces patientes, le nombre de chimiothérapies pourrait ne pas diminuer, voire même augmenter, par rapport au nombre de chimiothérapies faisant suite à une stratification des risques par les méthodes classiques. Ceci serait en contradiction avec les données publiées, qui rapportent de façon constante une diminution du nombre de chimiothérapies suite à l'utilisation des tests.

Par conséquent, il sera probablement plus difficile de réduire la fréquence des chimiothérapies dans notre pays, par rapport à d'autres pays où les stratégies thérapeutiques sont d'emblée plus agressives.

**Tableau 2 – Nombre de patientes ER+, LN-, HER2- au stade précoce recevant une chimiothérapie, en fonction de leur *Nottingham Predictive Index* (NPI) (chiffres BCR 2008)**

	Number of patients	Chimiothérapie (%)
<b>NPI <math>\leq 3,4</math></b>	1796	6 %
<b><math>3,4 &lt; \text{NPI} \leq 5,4</math></b>	813	33 %
<b>NPI <math>&gt; 5,4</math></b>	4	50 %
<b>Total</b>	2613	<b>15 %</b>

Malgré l'impact budgétaire négatif à court terme que pourrait entraîner une éventuelle augmentation du nombre de chimiothérapies, il est important de souligner que si les tests permettent d'identifier des patientes à haut risque de récurrence à qui la chimiothérapie n'aurait pas été administrée en l'absence de test, cela pourrait se traduire par des bénéfices à la fois sur le plan clinique en termes de vies sauvées, et sur le plan économique à long terme.

Au cours de cette étude, nous nous sommes heurtés à un manque de données belges au sujet du nombre de patientes recevant de la chimiothérapie, des méthodes de stratification des risques les plus couramment utilisées actuellement, de la proportion de patientes pour lesquelles le risque de récurrence reste peu clair malgré les méthodes utilisées, et par conséquent, sur la proportion de patientes qui, une fois testées, seraient éligibles pour une chimiothérapie. Toutes ces informations seraient pourtant très utiles pour définir de façon plus précise de quelle manière il convient d'utiliser les tests de profilage moléculaire pour en tirer le meilleur parti.

Outre cette absence de données, les experts qui ont participé à l'étude ont également signalé qu'il existe de larges variations entre centres en ce qui concerne la pratique des chimiothérapies. Cette variabilité devrait être explorée si l'on souhaite assurer une prise en charge cohérente de cette catégorie de patientes dans notre pays.

Il faut enfin souligner qu'il n'existe encore en Belgique, à l'heure actuelle, aucun laboratoire ayant l'accréditation ISO15189 pour la réalisation de ce type de tests. Ceci devrait toutefois évoluer dans un futur proche.



## RECOMMANDATIONS<sup>a</sup>

### *Au Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales :*

- Étant donné les éléments probants disponibles sur la validité pronostique des tests, mais l'absence de données sur leur utilité clinique, nous recommandons de financer une étude pilote évaluant l'usage de ces tests chez les femmes qui ont un cancer du sein au stade précoce ER+, LN, HER2 uniquement.
- Les types de laboratoires qui participent à l'étude pilote devraient refléter la réalité clinique belge actuelle (taille; académique versus non académique, etc)
- La participation à cette étude pilote devrait être conditionnée à l'enregistrement de données sur :
  - les scores de stratification pronostique obtenus à l'aide d'outils validés (tels que NPI ou Adjuvant Online !) pour l'ensemble de la population ER+, LN, HER2 ;
  - une déclaration d'intention de chimiothérapie (Yes/No) préalable au test et une justification de cette intention, après discussion en Consultation Oncologique Multidisciplinaire ;
  - le choix du test utilisé et du score pronostique, pour chaque patiente chez qui un test est utilisé. Le choix du test devrait être laissé libre pour stimuler la concurrence, mais le laboratoire qui l'exécute devrait être accrédité ISO15189 pour la réalisation du test ;
  - la mention explicite du traitement prescrit après le test, avec les détails du protocole de chimiothérapie adjuvante administré.

<sup>a</sup> Le KCE reste seul responsable des recommandations.





*Recommandations pour de futures recherches:*

- Une étude HTA complète devrait être réalisée dès que les résultats des études prospectives à long terme seront disponibles (résultats attendus au plus tôt pour la fin 2015 (MINDACT), 2016-2017 (GERICO11), et fin 2017 (TAILOR)). Les données de l'étude pilote devraient faciliter l'évaluation coût-efficacité pour la Belgique.
- Il serait utile d'explorer la validité et l'utilité clinique ainsi que la valeur économique de ces tests dans la population LN+ (les données actuelles à ce sujet sont très limitées).
- Les investigations sur la reproductibilité et la fiabilité du test IHC4 devraient être poursuivies en vue de faciliter l'acceptation et l'utilisation de cette option plus économique.



## COLOPHON

Titre :	L'apport des tests de profilage moléculaire dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein – une évaluation rapide – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Joan Vlayen (KCE), Chris De Laet (KCE)
Coordinateur de projet :	Marijke Eyssen (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Frank Hulstaert (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Experts externes :	Bruce Poppe (UZ Gent), Roberto Salgado (Institut Jules Bordet; GZA), Christos Sotiriou (Institut Jules Bordet, ULB), Hans Wildiers (UZ Leuven), Jean-Jacques Cassiman (VLK), Jacques De Grève (UZ Brussel), Giuseppe Floris (UZ Leuven), Yves Guiot (UCL), Liesbeth Lenaerts (WIV – ISP), Patrick Neven (UZ Leuven), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Hilde Engels (RIZIV – INAMI), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI),
Validateurs externes :	Rapport validé par Patrick Pauwels (UZA) et Mirjana Huic (Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, Croatia). Un troisième validateur, Fatima Cardoso (Champalimaud Foundation, Portugal) a formulé des remarques majeures qui sont discutées en détail dans l'annexe 3 du rapport scientifique.
Remerciements :	Stephan Devriese (KCE), Harlinde De Schutter (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer)
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Bruce Poppe (UZ Gent, UGent, Centrum Medische Genetica Gent), Jacques De Grève (BSMO) Titulaire de droits de propriété intellectuelle (brevet, promoteur d'un produit, copyrights, marques déposées, etc.) : Christos Sotiriou (brevet sur grade génomique) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Fatima Cardoso (scientific director <i>Transbig</i> and principal investigator of the <i>Mindact Trial</i> ), Patrick Neven Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche: Fatima Cardoso (via EORTC for the running of the Mindact Trial), Patrick Neven Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Patrick Neven Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Bruce Poppe (UZ Gent, UGent, Centrum Medische Genetica Gent), Jean Jacques Cassiman (VLK), Patrick Neven, Jacques De Grève (BSMO)



Layout : Ine Verhulst

**Disclaimer :**

- Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.
- Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.
- Finalement, ce rapport a été approuvé par le Conseil d'administration. (<https://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>)
- Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Date de publication : 13 janvier 2015

Domaine : Health Technology Assessment (HTA)

MeSH : Breast Neoplasms; Gene Expression Profiling, Immunohistochemistry

Classification NLM : WP 870

Langue : Français

Format : Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal : D/2015/10.273/11

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »  
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. L'apport des tests de profilage moléculaire dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein – une évaluation rapide – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 237Bs. D/2015/10.273/11.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



Contact :

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)  
Doorbuilding (10<sup>e</sup> étage)  
Boulevard du Jardin Botanique, 55  
B-1000 Bruxelles  
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88  
F +32 [0]2 287 33 85  
info@kce.fgov.be  
<http://www.kce.fgov.be>

