

TEST COMPAGNON DE LYNPARZA^{MC}

Cancer du sein avec mutation germinale d'un gène BRCA

Avis transmis au ministre en juillet 2023

Ce document d'évaluation des tests compagnons constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [[INESSS 2023](#)]

RECOMMANDATION – Test compagnon

Advenant l'ajout des indications reconnues à Lynparza^{MC} pour le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce à haut risque de récurrence ne surexprimant pas ou surexprimant légèrement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2), chez les personnes porteuses d'une mutation germinale du gène *BRCA1* ou *BRCA2* (*gBRCA^{mut}*), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès à l'analyse de séquençage des gènes *BRCA* pour les mutations germinales chez les patients atteints d'un cancer du sein, dans un délai respectant celui imparti pour l'administration du traitement.

Indications reconnues par l'INESSS pour le remboursement

L'INESSS recommande d'ajouter 2 indications reconnues à Lynparza^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque de récurrence ne surexprimant pas ou surexprimant légèrement le récepteur HER2 chez les patients porteurs d'une mutation *gBRCA^{mut}*, si les conditions énoncées dans l'extrait d'avis du médicament sont respectées.

Évaluation

Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire des données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'olaparib (Lynparza^{MC}) est un inhibiteur sélectif des enzymes 1, 2 et 3 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP). Ces enzymes sont notamment impliquées dans la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison de l'olaparib à ces enzymes perturbe le processus de réparation par recombinaison homologe (RRH) de l'ADN assuré par le produit de plusieurs gènes, notamment les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (de l'anglais, *Breast cancer 1* et 2). L'action de l'olaparib, jumelée à une déficience du système RRH, entraîne la mort des cellules tumorales.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

En 2022, approximativement 25 % des cancers diagnostiqués chez les femmes au Canada étaient des cancers du sein. Bien que les hommes puissent aussi être atteints de ce cancer, ils ne représentent que 1 % des nouveaux cas répertoriés en 2022 [SSC].

Les cancers du sein peuvent être divisés en 4 sous-types selon l'expression des récepteurs HER2 et celle des récepteurs hormonaux (RH) pour la progestérone (RP) et pour l'œstrogène (RE). Les sous-types ne surexprimant pas les récepteurs HER2 (HER2-) sont les plus prévalents, représentant environ 79 % des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes entre 2016 et 2022, selon les données du programme américain Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)¹. Parmi ceux-ci, environ 70 % des patients sont à récepteurs hormonaux positifs (HER2-/RH+), alors que 10 % sont considérés comme triple négatifs (CSTN) en raison de l'absence d'expression des RH (HER2-/RH-).

Certaines mutations héréditaires (ou germinales) des gènes *BRCA* sont associées à un risque élevé de cancer du sein [Mavaddat *et al.*, 2013; Antoniou *et al.*, 2003]. Ce type de mutation se retrouve chez 3 à 4 % des femmes atteintes d'un cancer du sein [Tung *et al.*, 2020]. L'incidence des *gBRCA*^{mut} varie en fonction du statut des biomarqueurs : environ 6 % des patients atteints d'un CSTN présentent ce type de mutation, alors que 17 % de celles ayant un cancer du sein RH+ ont hérité d'un variant pathogène *gBRCA* [Winter *et al.*, 2016]. Les mutations du gène *BRCA1* sont plus souvent associées au CSTN, alors que celles du gène *BRCA2* sont plus couramment observées chez les RH+. Des 4 sous-types de cancer du sein, la prévalence des mutations germinales *BRCA* est la plus élevée chez les CSTN [Mavaddat *et al.*, 2013].

Besoin en matière d'analyse

Advenant son inscription sur les listes, seuls les patients présentant une mutation germinale *BRCA* seront admissibles au traitement par l'olaparib [Geyer Jr *et al.*, 2022; Tutt *et al.*, 2021].

État actuel du service de laboratoire

Des analyses permettant la détection de mutation germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les cas de cancer du sein figurent au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

- [Code 55374 – Panel des cancers héréditaires pour les tumeurs solides \(*core panel*\) \(SNG\) \(technique et interprétation\), VP² 566](#)
- [Code 55376 – Panel virtuel ciblé de gènes associés au cancer du sein analysés à partir des données du panel des cancers héréditaires \(interprétation seulement\), VP 1](#)

Le panel des cancers héréditaires adultes par séquençage de nouvelle génération (SNG) a été ajouté au Répertoire en 2022-2023 et est donc en cours d'implantation dans le réseau de la santé. Ce panel est au cœur d'un état de connaissances publié par l'INESSS [2022] et dans lequel l'appréciation de la pertinence et la lecture des enjeux associés au rapatriement de ce panel ont été réalisées. Ce panel (code 55374) est recommandé pour les adultes chez qui un cancer héréditaire est soupçonné. Il compte 105 gènes au total.

¹ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes*. [Site Web]. Consultable à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (consulté le 9 mai 2023).

² La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Parmi eux, 13 ont été retenus pour constituer le panel virtuel (code 55376) des gènes ciblés pour le cancer du sein (*ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* et *TR53*).

Une analyse ciblant seulement les gènes *BRCA* pour détecter des mutations germinales par SNG figure également au Répertoire :

- Code 55171 – Cancer du sein, cancer de l'ovaire, héréditaire; *BRCA1* et *BRCA2* – recherche de mutations (SNG), VP 548

Cette analyse a été ajoutée au Répertoire de 2018-2019 à la suite d'une recommandation de l'INESSS [2016] pour les personnes qui présentent un risque élevé de syndrome héréditaire de cancers associés à une mutation germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Une analyse figurant au Répertoire ciblant des mutations spécifiques des gènes *BRCA* peut également être utilisée si un variant pathogénique ou probablement pathogénique est connu dans la famille :

- Code 55168 – Cancer du sein, cancer de l'ovaire; *BRCA1*, *BRCA2*; (mutation individuelle), VP 136

Bien que des analyses pour la recherche de mutations germinales des gènes *BRCA* figurent au Répertoire, plusieurs échantillons sont envoyés pour être analysés à l'extérieur du Québec.

Méthode actuellement utilisée

Le SNG permet de déterminer le statut mutationnel de toutes les régions codantes des gènes *BRCA* sans se restreindre à quelques régions précises. Étant donné que des mutations germinales sont distribuées sur toute la longueur des gènes *BRCA*, cette approche augmente les chances de détecter des variants *BRCA* potentiellement associés à un risque accru de cancer du sein [Fanale *et al.*, 2021]. Le fabricant du médicament suggère l'utilisation de cette méthode pour détecter la présence de *gBRCA^{mut}*. Le SNG peut aussi se faire au moyen d'une approche par panel de gènes, ce qui permet d'analyser simultanément d'autres gènes qui sont aussi associés à un syndrome de prédisposition au cancer du sein.

Guides de pratique et lignes directrices

Les lignes directrices du NCCN [2023] et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Tung *et al.*, 2020] recommandent de déterminer le statut mutationnel *BRCA* chez les patients présentant un cancer du sein à haut risque HER2- afin d'établir l'admissibilité au traitement olaparib. Chez les patients atteints d'un cancer du sein, le NCCN suggère d'effectuer le séquençage germinale *BRCA* notamment chez les hommes et les personnes atteintes d'un CSTN [NCCN, 2023]. Au lieu de seulement séquencer les gènes *BRCA*, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) propose l'accès à un panel de gènes associés à des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (HBOC, de l'anglais *hereditary breast and ovarian cancer*) pour les patients présentant des antécédents familiaux de ces pathologies [Sessa *et al.*, 2023].

Algorithme d'utilisation de l'analyse

Dans la pratique actuelle au Québec, l'analyse de séquençage pour la recherche de *gBRCA^{mut}* est réalisée afin de cibler les patients admissibles au traitement par l'olaparib dans les cas de cancer des ovaires ou de la prostate³. Dans les cas d'un cancer du sein, aucun traitement ciblant spécifiquement les voies de réparations de l'ADN n'est actuellement remboursé au Québec pour les patients porteurs d'un variant pathogène *gBRCA*. Selon les experts consultés, les analyses de *gBRCA^{mut}* sont actuellement effectuées chez les patients présentant un facteur de risque élevé, selon, entre autres, leur âge, leur sexe, le type de cancer du sein et les antécédents familiaux, ce qui représente environ 25 à 30 % des patients ayant un

³ Selon la mise à jour du 13 avril 2023 des listes de médicaments.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

cancer du sein. Les critères du NCCN [2023], de l'ASCO [Tung *et al.*, 2020] ou le modèle BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) [Antoniou *et al.*, 2004] sont utilisés en pratique pour établir ces risques.

Selon ces critères, une analyse de *gBRCA*^{mut} est déjà demandée d'emblée pour tous les hommes atteints d'un cancer du sein et pour toutes les patientes présentant un CSTN au moment du diagnostic. Les patientes ayant un cancer du sein HER2-/RH+ font rarement partie de ces demandes, car elles respectent peu souvent les facteurs de risque établis par ces lignes directrices. Selon les experts consultés, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ dont le statut *gBRCA*^{mut} est connu, celui-ci l'est probablement en raison d'antécédents familiaux.

ENJEUX

Advenant l'ajout des indications au traitement olaparib, une hausse de la volumétrie des tests de séquençage *gBRCA* est attendue. Cette hausse serait causée par les demandes additionnelles issues du groupe de patientes RH+ pour lesquelles l'analyse n'était généralement pas demandée en contexte clinique, autrement que dans le cadre du conseil génétique familial. Le statut *gBRCA*^{mut} des patientes atteintes d'un CSTN et des hommes ayant un cancer du sein serait donc toujours évalué au moment du diagnostic, alors que celui des personnes présentant un cancer du sein RH+ serait demandé au moment de la chirurgie, car les caractéristiques pathologiques doivent également être connues afin d'avoir accès au traitement par l'olaparib.

Des délais d'environ 2 ou 3 mois avant l'obtention des résultats sont observés en pratique clinique, ce qui est considéré comme raisonnable selon les experts, étant donné que ce test n'est actuellement pas demandé dans un but thérapeutique. Cependant, ces délais pourraient s'allonger advenant l'inscription de l'olaparib pour l'indication demandée, en raison de la hausse attendue des demandes. Il serait donc important que ces délais concordent avec ceux de l'amorce prévue d'un traitement à l'olaparib, soit au cours des 12 semaines suivant la fin du dernier traitement (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie).

Les cliniciens précisent qu'il n'y a pas assez de généticiens pour répondre à la demande actuelle. La prescription des analyses, la gestion des résultats et le suivi des patients sont normalement effectués par les généticiens. Afin de répondre au besoin des patients, des initiatives locales dans certains centres permettent aux médecins traitants de prescrire eux-mêmes les analyses génétiques *BRCA*. Les patients ne sont suivis par un conseiller génétique que s'ils obtiennent un statut mutationnel *BRCA* positif. Des rencontres informatives de groupes entre plusieurs patients et un généticien sont également organisées pour pallier le manque de disponibilité des généticiens.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET INCERTITUDES

Selon les informations que l'INESSS a pu obtenir, il semble que l'offre de service concernant la détection des variants pathogènes germinaux des gènes *BRCA* ainsi que l'accès aux services de conseil génétique ne soient pas uniformes à travers la province. En raison du manque d'effectifs en région, certains patients sont dirigés vers les grands centres pour avoir accès à ces services.

Avec la méthode de SNG, de nouveaux variants de signification inconnue (VSI) ont été décelés chez approximativement 10 à 20 % des patients soumis à un test génétique germinale *BRCA* [Fanale *et al.*, 2021]. En présence de VSI, davantage de preuves sont nécessaires afin de connaître la réelle pathogénicité du variant, de quantifier le risque associé et d'ainsi proposer une prise en charge adéquate. Certaines mutations germinales *BRCA* mènent à un risque élevé de cancer en raison de la perte de fonction du gène,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

alors que d'autres sont considérées comme ayant peu ou pas d'impact significatif sur la fonction [Cline *et al.*, 2018]. Le mode d'action de l'olaparib est basé sur un défaut des modes de réparations de l'ADN compte tenu de la présence de variant pathogénique *gBRCA* et de l'inhibition des enzymes PARP. Par conséquent, la réponse à un traitement par un inhibiteur de PARP comme l'olaparib pourrait être impactée par la présence d'un variant *BRCA* dont on attend peu de conséquences sur la fonction du gène.

VOLET ÉCONOMIQUE

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée ([INESSS 2023](#)).

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Actuellement, l'analyse de séquençage *BRCA* pour les mutations germinales n'est pas demandée d'emblée pour les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2-/RH+, alors que celles atteintes d'un CSTN et les hommes ayant un cancer du sein sont déjà soumis à ce test au moment de leur diagnostic. Ainsi, advenant l'ajout des indications reconnues à l'olaparib pour ces patientes, l'INESSS s'attend à une hausse d'environ 2 351 du nombre de tests dans les 3 prochaines années, selon les estimations faites à partir des données fournies par le fabricant du médicament et l'avis des experts consultés.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS prévoit une hausse des coûts de l'ordre de 1 330 666 \$ (VP de 566) dans les 3 prochaines années sur le budget destiné aux analyses de biologie médicale du MSSS advenant l'ajout d'une indication reconnue pour l'olaparib.

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total
	An 1	An 2	An 3	
Nombre d'analyses de séquençage pour la détection de <i>gBRCA</i> ^{mut}	778	784	789	2 351
Impact net du test	440 348 \$	443 744 \$	446 574 \$	1 330 666 \$

À noter que la VP de l'analyse des gènes *BRCA* au sein d'un panel a été utilisée (code 55374, VP de 566) pour l'analyse d'impact budgétaire. Toutefois, l'analyse de séquençage par SNG des gènes *BRCA* (code 55171, VP de 548) pourrait également être demandée pour vérifier l'admissibilité au traitement olaparib. Ce scénario est donc empreint d'une incertitude concernant l'impact net du test, puisque plus d'une analyse permettant le séquençage germlinal de *BRCA* figure au Répertoire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
- Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1580-90.
- Cline MS, Liao RG, Parsons MT, Paten B, Alquaddoomi F, Antoniou A, et al. *BRCA* Challenge: *BRCA* Exchange as a global resource for variants in *BRCA1* and *BRCA2*. *PLoS Genet* 2018;14(12):e1007752.
- Fanale D, Fiorino A, Incorvaia L, Dimino A, Filorizzo C, Bono M, et al. Prevalence and Spectrum of Germline *BRCA1* and *BRCA2* Variants of Uncertain Significance in Breast/Ovarian Cancer: Mysterious Signals From the Genome. *Front Oncol* 2021;11:682445.
- Geyer Jr C, Garber J, Gelber R, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology* 2022;33(12):1250-68.
- INESSS. Recherche de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* par séquençage de nouvelle génération. 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2016/INESSS-Avis_analyses_bm-juin16_9_Recherche_mutations_genes_BRCA1_BRCA2_sequencage_nouvelle_generation.pdf.
- INESSS. Panels des cancers héréditaires adultes par séquençage de nouvelle génération (Rapport d'évaluation d'une analyse développée par le RQDM). État des connaissances 2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_Oncogenetique_EC.pdf.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. 2023.
- Sessa C, Balmana J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(1):33-47.
- SSC. Statistiques canadiennes sur le cancer, 2022. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2022-canadian-cancer-statistics-special-report/2022_cancer_prevalence_report_final_fr.pdf.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2020;38(18):2080-106.

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021;384(25):2394-405.

Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of *BRCA1* and *BRCA2* across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. Ann Oncol 2016;27(8):1532-8.

-

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres pays et territoires, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS), et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité

La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--