INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

OCTOBRE 2018

AVIS

# Utilisation d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] dans les cas de cancer du sein invasif précoce

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Québec

# Utilisation d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] dans les cas de cancer du sein invasif précoce

*Rédigé par*
Nathalie Girard
Simon Bélanger

*Avec la collaboration de*
Mélanie Béland
Andrée Fortin
Alicia Framarin
Catherine Gravel
Phuong Hua

*Coordination scientifique*
Jim Boulanger
Éric Potvin

*Sous la direction de*
Michèle de Guise
Michel LeBrun

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.


### Membres de l'équipe de projet

**Auteurs principaux**
Nathalie Girard, Ph. D.
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

**Collaborateurs internes**
Mélanie Béland, Ph. D.
Andrée Fortin, Ph. D.
Catherine Gravel, M. Sc.
Phuong Hua, M. Sc.

**Coordinateur scientifique**
Jim Boulanger, Ph. D.
Éric Potvin, Ph. D.

**Scientifique principale**
Alicia Framarin, M. Sc.

**Directeurs**
Michèle de Guise, M.D., FRCPC
Michel LeBrun, M.B.A., Ph. D.

**Repérage d'information scientifique**
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*



### Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

**Sous la coordination de**
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**
Révision Littera Plus, révision linguistique
Christine Gervais, traduction

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018
Bibliothèque et Archives Canada, 2018
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-82086-4 (PDF)



© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.



Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] dans les cas de cancer du sein invasif précoce. Rapport rédigé par Nathalie Girard et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2018. 89 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et celle de la pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou une perspective essentielle à la réalisation des travaux. Il fait aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

Les membres du comité consultatif sont les suivants.

**Dr Jamil Asselah,** oncologue médical, Hôpital général de Montréal, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**Dr Jean-Sébastien Aucoin**, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières (CSSS de Trois-Rivières)

**Dr Louis Gaboury**, Ph. D., anatomopathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Dre Julie Lemieux,** hématologue et oncologue médicale, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

**Dr Ari Meguerditchian**, chirurgien oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

## Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

**Comité scientifique - Analyse de biologie médicale (CSABM)**

**Dr François Rousseau,** président, médecin biochimiste, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

**Dr Lambert Busque,** vice-président, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**Membres**

**Mme Lorraine Caron**, Ph. D., consultante en éthique

**Dr Guy Fink**, Ph. D., biochimiste clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Dr Louis Gaboury**, Ph. D., anatomopathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Dr David Rosenblatt**, pédiatre, médecin généticien, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**Dr Cédric Yansouni**, microbiologiste infectiologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**Mme Suzanne K. Bédard,** membre citoyen

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)**

**Dr Félix Couture**, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

**Dr Ghislain Cournoyer**, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

**Membres**

**M^me^ Karine Almanric**, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

**D^r^ Jean-Sébastien Aucoin**, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières (CSSS de Trois-Rivières)

**M. Philippe Bouchard**, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**D^r^ Alexis Bujold**, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**D^r^ Normand Gervais**, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

**M^me^ Marie-Pascale Guay**, pharmacienne, Hôpital général juif

**D^r^ Bernard Lespérance**, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, médecin-conseil de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

**M^me^ Nathalie Letarte**, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

**D^r^ Ari Meguerditchian**, chirurgien oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**D^r^ Jean-François Ouellet**, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

**D^r^ Raghu Rajan**, hématologue et oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**D^r^ Benoît Samson**, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

**D^r^ François Vincent**, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières (CSSS de Trois-Rivières)

## Déclaration de conflit d'intérêts

La D^re^ Julie Lemieux a reçu des honoraires pour participer aux travaux d'un comité consultatif concernant EndoPredict^MC^ en 2017. EndoPredict^MC^ a de plus été utilisé à l'essai au CHU de Québec.

## Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ ..... I
SUMMARY ..... III
SIGLES ET ACRONYMES ..... III
GLOSSAIRE ..... VIII
INTRODUCTION ..... 1
1 Analyses de profil d'expression multigénique ..... 3
1.1 État des pratiques actuelles ..... 3
1.2 Description des analyses d'expression multigénique ..... 3
EndoPredict[MC] ..... 4
Prosigna[MC] ..... 4
Oncotype DX[MC] ..... 5
2 Méthodologie ..... 8
2.1 Question d'évaluation ..... 8
2.2 Recherche documentaire ..... 8
2.3 Critères de sélection des études ..... 8
2.4 Sélection des études ..... 9
2.5 Extraction des données ..... 10
2.6 Aspects économiques ..... 10
2.7 Participation des parties prenantes ..... 10
2.8 Évaluation de la qualité méthodologique des études ..... 11
2.9 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique ..... 11
2.10 Délibération et processus de formulation des recommandations ..... 11
2.11 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles ..... 12
3 EndoPredict[MC] ..... 14
3.1 Valeur pronostique d'EndoPredict[MC] ..... 14
3.1.1 Études retenues ..... 14
3.1.2 Résultats ..... 14
3.2 Concordance de la stratification des risques entre les indices EP, EPclin et RS ..... 17
3.3 Validité analytique d'EndoPredict[MC] ..... 18
Contrôle interne de la qualité ..... 19
Contrôle externe de la qualité ..... 19
4 Prosigna[MC] ..... 20
4.1 Valeur pronostique de Prosigna[MC] ..... 20

4.1.1 Études retenues ..... 20
4.1.2 Résultats ..... 20
Survie sans récidive à distance ..... 20
Survie spécifique au cancer du sein sur une période de 15 ans stratifiée par l'indice ROR ..... 23
Survie sans récidive à distance sur une période de 10 ans à la suite d'une stratification des risques par sous-type moléculaire intrinsèque ..... 23
4.2 Concordance de la stratification des risques entre les indices ROR et RS ..... 25
4.3 Validité analytique de Prosigna[MC] ..... 26
Contrôle interne de la qualité ..... 28
Contrôle externe de la qualité ..... 28
5 Aspects économiques ..... 30
6 Recommandations de guides de pratique clinique et de rapports d'évaluation des technologies ..... 32
6.1 Guides de pratique clinique ..... 32
6.2 Rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ..... 35
6.3 Évaluations en phase de production ..... 37
7 Discussion ..... 38
7.1 Utilité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] ..... 39
7.2 Validité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] ..... 39
7.3 Validité analytique ..... 40
7.4 Limites et biais des études ..... 40
7.5 Incertitudes économiques ..... 41
Délibérations ..... 41
Recommandation ..... 43
ANNEXE A ..... 44
ANNEXE B ..... 45
ANNEXE C ..... 48
ANNEXE D ..... 49
ANNEXE E ..... 51
ANNEXE F ..... 54
ANNEXE G ..... 60
ANNEXE H ..... 67
ANNEXE I ..... 73
ANNEXE J ..... 74
ANNEXE K ..... 80
RÉFÉRENCES ..... 82

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques principales des tests EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] .....7
Tableau 2. Éléments PICOT et critères d'inclusion et d'exclusion .....9
Tableau 3. Valeur pronostique d'EndoPredict[MC] sur 10 ans .....15
Tableau 4. Concordance de l'attribution des catégories de risque de récidive à distance par l'indice EP, l'EPclin et le RS.....17
Tableau 5. Récidive à distance sur une période de 10 ans selon les groupes de risque définis par l'EPclin et le RS.....17
Tableau 6. Survie sans récidive à distance à 10 ans selon la catégorie de risque déterminée par l'indice ROR.....21
Tableau 7. Récidive à distance et survie sans récidive à distance par catégorie de risque .....22
Tableau 8. Survie spécifique au cancer du sein sur à 15 ans en fonction de la catégorie de risque .....23
Tableau 9. Survie sans récidive à distance à 10 ans chez les patientes N0 en fonction de la catégorie de risque déterminée par le sous-type moléculaire intrinsèque .....24
Tableau 10. Concordance dans l'attribution d'une catégorie relativement au risque de récidive à distance par ROR et RS chez les patientes ménopausées, RO+ et N0.....26
Tableau 11. Résumé de la concordance du sous-type moléculaire intrinsèque et de la catégorie de risque ROR selon l'atteinte ganglionnaire .....28
Tableau 12. Rapports d'évaluation : constats et recommandations .....36

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Gènes informatifs examinés dans les différentes analyses.....6
Figure 2. Recommandations des organisations savantes visant l'utilisation d'EndoPredict[MC], d'Oncotype DX[MC] et de Prosigna[MC].....32

# RÉSUMÉ


Traditionnellement, la décision d'ajouter une chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce reposait uniquement sur des facteurs clinico-pathologiques pronostiques, tels que l'âge, la taille et le grade de la tumeur ainsi que le statut ganglionnaire, et l'expression de biomarqueurs comme les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RO, RP) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Les tests de profilage d'expression multigénique ont été développés dans le but de préciser le risque de récidive à distance chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, de façon à restreindre l'administration de la chimiothérapie adjuvante seulement à celles qui peuvent en tirer des avantages potentiels.

Depuis 2012, les patientes québécoises ont accès au test Oncotype DX[MC] dans le réseau public. Récemment, certaines organisations professionnelles ont intégré les tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] dans leurs recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Dans ce contexte, la Direction générale de cancérologie (DGC) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du MSSS ont mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'évaluer l'utilité clinique et la validité clinique et analytique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] comparativement à Oncotype DX[MC].

Les données scientifiques ont été colligées et les constats issus de cette revue ont fait l'objet d'échanges entre différents experts dans le domaine, le CEPO et les membres du Comité scientifique des analyses de biologie médicale.

Selon les données disponibles, EndoPredict[MC] ou Prosigna[MC] permettent de déterminer le risque de récidive du cancer du sein sur 10 ans. Par contre, aucune étude prospective n'a démontré l'impact des deux tests sur le devenir clinique de la patiente, notamment en termes de survie globale et de survie sans progression.

La valeur pronostique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] a été évaluée dans quelques études prospectives-rétrospectives *randomisées* ou observationnelles de patientes RO+, HER-, N0 et N+. Les données limitées suggèrent qu'EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] ajoutent une information supplémentaire à l'information clinique pour les patientes N0. Les résultats de ces tests permettraient de déterminer quelles patientes atteintes d'un cancer du sein (RO+, HER2- et N0) ont un faible risque de récidive à distance sur dix ans. De plus, le taux de récidive dans ce groupe de femmes serait similaire à celui observé pour la même catégorie telle qu'évaluée par Oncotype DX[MC]. Chez les patientes avec ganglions lymphatiques positifs (N+), la valeur pronostique n'est pas établie pour caractériser le groupe chez qui ces tests pourraient s'avérer performants.

Quelques publications ont évalué la validité analytique des deux tests. Réalisées par les fabricants, elles portent sur un nombre limité d'échantillons. Des études indépendantes, qui impliqueraient la présence d'un nombre plus important d'échantillons, sont nécessaires afin de confirmer la validité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC].

Les études qui comparent les résultats des différents tests sur une même population montrent une discordance entre les résultats obtenus avec EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC]. Le nombre restreint de patientes, de récidives à distance et, dans certains cas, l'absence de suivi n'ont pas permis de déterminer lequel de ces tests donne les résultats les plus fiables pour évaluer le risque de récidive à distance. De plus, les données économiques disponibles sont insuffisantes pour statuer sur l'efficience de ces tests relativement à la stratification du risque de récidive à distance chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les échanges avec les experts ont mis en évidence les limites des données qui appuient l'utilité et la validité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC]. Bien que l'utilisation d'Oncotype DX[MC] soit répandue dans la pratique clinique, les experts ont signifié certaines préoccupations relativement à la comparaison de ces deux nouveaux tests à Oncotype DX[MC] et à l'impossibilité de conclure à la supériorité de l'un ou l'autre des tests.

Ainsi, considérant :

- qu'aucune donnée n'est disponible pour statuer sur l'utilité clinique et la valeur prédictive d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC];
- qu'il y a une discordance entre les résultats d'EndoPredict[MC], de Prosigna[MC] et d'Oncotype DX[MC] pour une même patiente et qu'il est impossible de déterminer lequel de ces tests donne le résultat le plus fiable pour évaluer le risque de récidive à distance;
- que des études supplémentaires qui permettront d'avoir une appréciation plus juste de la valeur ajoutée de ces tests dans la prise de décision clinique sont en cours;
- que la synthèse des études disponibles sur la valeur clinique des nouveaux tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] a mis en lumière les incertitudes qui subsistent quant à celle du comparateur, Oncotype DX[MC].

L'INESSS recommande que les tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] ne soient pas inclus dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Une réévaluation pourra être faite à la suite de la publication de nouvelles données.

### Mise en garde :

Bien que l'usage d'Oncotype DX[MC] soit largement répandu, ce dernier n'a jamais fait l'objet d'une évaluation robuste concernant son utilité clinique et n'a jamais été évalué par un organisme réglementaire.

Les meilleures stratégies permettant de stratifier le pronostic de patientes atteintes de cancer du sein (RH+, HER2-, N0 ou N+), d'évaluer le risque de récidive à distance et de déterminer la nécessité ou non de donner une chimiothérapie restent empreintes d'incertitudes.

# SUMMARY

## The use of EndoPredict™ and Prosigna™ for early invasive breast cancer


Historically, the decision to add adjuvant chemotherapy for treatment of early breast cancer has rested solely on prognostic clinical-pathological factors, including age, height, grade of the tumor, nodal status as well as biomarker expression such as estrogen and progesterone receptors (ER, PR) and epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Multigene profiling essays were developed to clarify the risk of distant breast cancer recurrence in women, to limit adjuvant chemotherapy administration only to patients who can reap potential benefits of it.

Since 2012, Quebec patients have had access to Oncotype DX™ tests in the public health system. Recently, certain professional bodies have incorporated EndoPredict™ and Prosigna™ testing in their recommendations on treatment of patients with breast cancer. Unlike Oncotype DX™ EndoPredict™ and Prosigna™ can be done in Québec's laboratories. Within this context, the *Direction générale de cancérologie* (DGC) and the *Direction de la biovigilance et de la biologie médicale* (DBBM) of the MSSS mandated the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) to evaluate the clinical utility as well as clinical and analytical validity of EndoPredict™ and Prosigna™ compared to Oncotype DX™.

The findings from a review of collected scientific data were discussed between experts in this field, the CEPO and members of the *Comité scientifique des analyses de biologie médicale*.

According to available data, EndoPredict™ or Prosigna™ help determine the risk of breast cancer recurrence within 10 years. No prospective studies, however, have demonstrated the impact of these tests on a patient's clinical course, both in terms of overall survival and progress-free survival.

The prognostic value of EndoPredict™ and Prosigna™ has been assessed in prospective-retrospective randomized studies or observational studies on RO+, HER-, N0 and N+ patients. The limited data available suggest that EndoPredict™ and Prosigna™ provide additional clinical information for N0 patients. The results of these tests should identify which women with breast cancer (RO+, HER2- and N0) do have a low risk of 10-year distant cancer recurrence. Also, the recurrence rate for women in this category should be similar to that of women assessed through Oncotype DX™ testing. In patients with lymph nodes (N+), the prognostic value has not been established to characterize the group of patients for which these tests are effective.

A few publications have assessed the analytical validity of the two tests. The tests were performed by their manufacturers on a limited number of samples. In order to confirm the clinical validity of EndoPredict™ and Prosigna™, independent studies must be conducted on a larger sampling of patients.

The comparative studies of various tests conducted on the same population show inconsistency between the results obtained with EndoPredict™, Prosigna™ and Oncotype DX™. The limited number of patients and distant recurrences as well as the absence, in certain cases, of follow-up have failed to determine which of these three tests delivers the most reliable results to evaluate the risk of distant cancer recurrence. Furthermore, there are insufficient economic data to rule on the efficiency of these tests as regards stratification of distant recurrence risk in patients with breast cancer.

Our discussions with experts have highlighted the limits of the data supporting the utility and validity of EndoPredict™ and Prosigna™. While Oncotype DX™ is widely used in clinical practice, the experts have expressed some concerns about the comparison of these two new tests with Oncotype DX™ and the impossibility to conclude to the superiority of any of these tests.

Considering that:

- there are no data available to rule on the clinical utility and predictive value of EndoPredictMC and Prosigna™;
- the inconsistency between the results obtained with EndoPredict™, Prosigna™ and Oncotype DX™ for the same patient and the impossibility to determine which of these three tests delivers the most reliable result to evaluate distant recurrence risk;
- ongoing studies will make it possible to achieve a more accurate appreciation of the added value of these tests in clinical decision-making;
- the synthesis of available clinical value studies of the new EndoPredict™ and Prosigna™ tests has highlighted the remaining uncertainties of the comparator, Oncotype DX™;

The INESSS recommends to not include EndoPredict™ and Prosigna™ testing in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. A re-evaluation can be performed once new data are published.

**Caution:**
Although Oncotype DX™ is widely used, it has never been thoroughly evaluated for its clinical utility nor has it ever been evaluated by a regulatory agency.

The best strategies allowing to stratify prognosis of patient with breast cancer (RH +, HER2-, N0 or N +), to assess the risk of distant recurrence and to whether or not to administer chemotherapy remain tainted with uncertainty.

# SIGLES ET ABRÉVIATIONS

| | |
|---|---|
| ABCGS | Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group |
| AHS | Alberta Health Services |
| AJCC | American Joint Commission of Cancer |
| ANAS | Anastrozole |
| AOL | *Adjuvant! Online* |
| ARN | Acide ribonucléique |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ATAC | *Anastrozole, tamoxifen, alone or in combination* |
| BCBSK | Blue Cross Blue Shield of Kansas |
| BCI | *Breast Cancer Index* |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CAP | College of American Pathologists |
| CCO | Action Cancer Ontario (Cancer Care Ontario) |
| CE | Conformité européenne |
| CEPO | Comité de l'évolution des pratiques en oncologie |
| CLP | *Clinical Linear Predictor* |
| CSABM | Comité scientifique des analyses de biologie médicale |
| CT | Chimiothérapie |
| CTad | Chimiothérapie adjuvante |
| CTS | *Clinical Treatment Score* |
| CLP | *Clinical Linear Predictor* |
| DBCG | Danish Breast Cancer Cooperative Group |
| DGC | Direction générale de cancérologie |
| DQC | Direction québécoise de cancérologie |
| ECR | Essai clinique *randomisé* |
| EGAPP | Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention |
| EGTM | European Group on Tumor Markers |
| EP | EndoPredict$^{MC}$ |
| ERBB2 | *Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2* (récepteur de la tyrosine kinase erb-b2) ou HER2 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ETS | Évaluation des technologies de la santé |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FFPE | *Formalin Fixed Paraffin Embedded* (tissu tumoral fixé et enrobé de paraffine) |
| FISH | *Flurorescence In Situ Hybridization (*hybridation fluorescente *in situ)* |
| fM | Femtomole |
| GEICAM | Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Mama |
| GEP | *Gene-Expression Profiling* (profil d'expression multigénique) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |

| | |
|---|---|
| HealthPACT | Health Policy Advisory Committee on Technology (Australian Health Ministers' Advisory Council) |
| HER2 | *Human epidermal growth factor receptor 2* (récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2) ou ERBB2 |
| HER2+ | HER2 positif |
| HER2- | HER2 négatif |
| HTad | Hormonothérapie adjuvante |
| IA | Inhibiteurs de l'aromatase |
| IC | Intervalle de confiance |
| IHC | Immunohistochimie |
| IHC4 | *4-marker immunohistochemical score* |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| IVD | *In vitro diagnostic* (diagnostic *in vitro)* |
| KCE | Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique) |
| mm | Millimètre |
| MSAC | Medical Services Advisory Committee |
| MSSS | Ministère de la Santé et des Services sociaux |
| N0 | Aucun envahissement tumoral des ganglions lymphatiques |
| N1mi | Micrométastase ganglionnaire (environ 200 cellules et diamètre entre $> 0{,}2$ mm et ≤ 2 mm) |
| N+ | Un ou plusieurs ganglions lymphatiques envahis par des cellules tumorales |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network (États-Unis) |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni) |
| NIHR | National Institute for Health Research |
| NPI | *Nottingham Prognostic Index* (index pronostique de Nottingham) |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (États-Unis) |
| PCR | *Polymerase chain reaction* (réaction en chaîne par polymérase) |
| PICOT | Population, intervention, comparateur, *outcomes* (paramètres cliniques), *timing* |
| QALY | *Quality-adjusted life year* |
| RAMQ | Régie de l'assurance maladie du Québec |
| RT-qPCR | *Reverse transcription quantitative PCR* (réaction quantitative en chaîne par polymérase à la suite d'une transcription inverse) |
| RO | Récepteurs œstrogéniques |
| RO+ | Récepteurs œstrogéniques positifs |
| RO- | Récepteurs œstrogéniques négatifs |
| ROR | *Risk of recurrence* (risque de récidive) (Prosigna$^{MC}$) |
| RP | Récepteurs de la progestérone ou PGR |
| RP+ | Récepteurs de la progestérone positifs |
| RP- | Récepteurs de la progestérone négatifs |
| RRI | Rapport de risque instantané |

| | |
|---|---|
| RS | *Recurrence Score*[MC] (indice de récidive) (Oncotype DX[MC]) |
| SCC | Société canadienne du cancer |
| SWOG | Southwest Oncology Group |
| TAILORx | *Trial Assigning Individualized Options for Treatment* (Rx) |
| TMX | Tamoxifène |
| TNM | *Tumor (T), nodes (N) and metastasis (M)* |
| TransATAC | *Translational arm of the ATAC (anastrozole or tamoxifen alone or combined) trial* (bras de recherche translationnelle de l'essai ATAC) |

# GLOSSAIRE

**Analyse de la variance (ANOVA)**

Méthode statistique qui isole et évalue la contribution de variables de catégories indépendantes par rapport à la variance d'une variable continue moyenne[1].

**Coefficient de corrélation (Pearson et Spearman)**

Mesure la relation entre deux variables, indiquant de quelle façon la direction et la magnitude de l'une influe sur l'autre [Institute of Medicine, 2013].

**Étude de type prospectif-rétrospectif**

Étude qui utilise les échantillons d'une étude prospective préalable pour laquelle les conditions du protocole ont été fixées avant la réalisation de l'étude rétrospective sur le ou les biomarqueurs [Simon *et al.*, 2009].

**Luminal A ou B**

La combinaison du statut des récepteurs hormonaux, du statut HER2 et de l'indice de Ki-67 permet de classer les tumeurs en sous-types. Les différents sous-types sont présentés dans le tableau ci-dessous [Li *et al.*, 2015].

| Sous-type de cancer du sein | Statut des récepteurs hormonaux | Statut de HER2 | Statut de Ki-67 |
|---|---|---|---|
| Luminal A | RE+ et/ou RP+ | HER2 - | Faible |
| Luminal B HER2 négatif | RE+ et/ou RP+ | HER2 - | Élevé |
| Luminal B HER positif | RE+ et/ou RP+ | HER2 + | Faible ou élevé |

**Test logarithmique par rang ou test du logrank**

Test qui compare le nombre d'événements observés au nombre d'événements attendus sous l'hypothèse nulle d'égalité de fonctions de survie des groupes. Selon cette hypothèse, la statistique de test suit approximativement une distribution du $Chi^2$ à (nombre de groupes de comparaisons – 1) degrés de liberté [Alberti *et al.*, 2005].

**Utilité clinique**

L'utilité clinique est définie par la réduction de la mortalité et de la morbidité liées au cancer du sein à la suite d'un choix thérapeutique orienté par une intervention, ici un test de laboratoire.

**Valeur pronostique**

Capacité d'une analyse de biologie médicale à prévoir l'évolution naturelle d'une maladie indépendamment du traitement.

**Valeur prédictive**

Capacité d'un biomarqueur à fournir une information sur les avantages d'un traitement. Un marqueur est prédictif si l'effet du traitement est différent chez un patient porteur du marqueur et chez un autre qui ne l'est pas.

[1]. Bureau de la traduction. Termium Plus®, disponible à : http://www.btb.termiumplus.gc.ca/.

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec [SCC, 2017; Xie *et al.*, 2015]. La Société canadienne du cancer (SCC) estime que, pour l'année 2017, 6 500 nouveaux cas auront été diagnostiqués au Québec et 1 300 décès auront été enregistrés. L'incidence augmente de façon importante avec l'âge. En effet, moins de 5 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans tandis que 80 % des cas le sont après 50 ans. Le cancer du sein est rare chez l'homme; il représente environ 0,9 % de l'ensemble des cancers mammaires [SCC, 2017].

Le traitement curatif du cancer du sein chez les femmes inclut des thérapies locales (chirurgie et radiothérapie) et systémiques (hormonothérapie et chimiothérapie) destinées à réduire le risque de récidives à distance. Le choix des agents thérapeutiques administrés dépend de facteurs cliniques et pathologiques tels que l'état de santé de la patiente, la taille et l'histologie de la tumeur, l'envahissement des ganglions lymphatiques, l'expression des récepteurs hormonaux (ostrogéniques [RO] et de la progestérone [RP]) et de l'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) [Stein *et al.*, 2016; Cheang *et al.*, 2008].

Environ 80 % des cancers du sein expriment les RO (RO+) [Stein *et al.*, 2016; Davies *et al.*, 2011; Cheang *et al.*, 2008] et de 65 à 70 % des cancers RO+ sont également caractérisés par une absence d'amplification d'HER2 (HER2-)[Wang-Lopez *et al.*, 2015; Voduc *et al.*, 2010]. L'hormonothérapie adjuvante (HTad) est indiquée pour l'ensemble de ces patientes [Senkus *et al.*, 2015]. Elle permet de réduire de 39 % le risque de récidive et du tiers la mortalité associée au cancer du sein sur une période de 15 ans [Davies *et al.*, 2011]. Chez la majorité de ces patientes, l'HTad est suffisante pour éliminer le risque de récidive à distance. Toutefois, 19 % des femmes atteintes d'un cancer du sein RO+, HER2- sans envahissement ganglionnaire (N0) subiront une récidive si elles n'ont pas reçu une chimiothérapie adjuvante (CTad). Le risque de récidive à distance persiste jusqu'à plus de 15 ans suivant la chirurgie avec un risque annuel évalué entre 0,5 % et 2 % [Davies *et al.*, 2011]. Environ 50 % des cas de récidive et les deux tiers des décès surviennent après les 5 premières années suivant le diagnostic [Davies *et al.*, 2011; EBCTCG, 2005; Saphner *et al.*, 1996].

L'addition d'une chimiothérapie adjuvante à l'hormonothérapie est associée à une réduction du risque de mortalité attribuable au cancer du sein qui varie entre 21 % et 32 % [Peto *et al.*, 2012]. Préalablement à la commercialisation et à l'utilisation des analyses de profils d'expression multigénique (*Gene expression profiling* - GEP) et des autres outils de stratification du risque de récidive à distance, jusqu'à 90 % des femmes atteintes d'un cancer du sein RO+, HER2- et N0 recevaient une CTad suivant une chirurgie curative [CADTH, 2014; Griggs *et al.*, 2012], et ce, malgré le peu ou l'absence de bénéfices pour environ 80 % d'entre elles qui n'auraient pas développé de récidives à distance sans chimiothérapie. Ces patientes auraient, par conséquent, été exposées inutilement à la toxicité d'une CTad [Carlson et Roth, 2013]. Les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent mener à l'hospitalisation dans 20 à 25 % des cas [Carroll *et al.*, 2014; Oladipo *et al.*, 2012; Day *et al.*, 2011] et ce traitement est associé à un risque de mortalité de l'ordre de 0,2 à 0,3 % [Peto *et al.*, 2012; Petrelli *et al.*, 2012].

Traditionnellement, la décision d'ajouter un traitement adjuvant dans les cas de cancer du sein à un stade précoce reposait uniquement sur des facteurs pronostiques clinico-pathologiques, tels que l'âge, la taille et le grade de la tumeur et le statut ganglionnaire, ainsi que sur des

biomarqueurs comme les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RO, RP) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) [Goldhirsch *et al.*, 2009]. Depuis 2012, les patientes québécoises ont accès au test Oncotype DX[MC] dans le réseau public. Ce test, un GEP de première génération, est effectué par la compagnie Genomic Health[MC] Inc. dans un laboratoire en Californie (États-Unis), et les coûts sont payés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) grâce au mécanisme de remboursement des analyses non disponibles au Québec [Direction de la biovigilance, 2011]. Au cours des trois dernières années, entre 892 et 931 tests Oncotype DX[MC] ont été remboursés par le régime public, soit l'équivalent de presque 4,0 M$. D'autres analyses GEP de deuxième génération, notamment EndoPredict[MC] et Prosigna[MC], sont commercialisées sous la forme de trousses qui permettent leur production localement. Certaines associations professionnelles ont intégré ces analyses aux recommandations sur le traitement et le suivi des patientes atteintes de cancer du sein [NCCN, 2017; Harris *et al.*, 2016; Coates *et al.*, 2015; Senkus *et al.*, 2015].

Dans ce contexte, la Direction générale de cancérologie (DGC) et la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'évaluer l'utilité clinique et la validité clinique et analytique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] comparativement à Oncotype DX[MC].

# 1 ANALYSES DE PROFIL D'EXPRESSION MULTIGÉNIQUE

## 1.1 État des pratiques actuelles

L'évaluation du risque de récidive à distance du cancer du sein tient compte de l'âge, du statut ménopausique, de l'état de santé, de la taille de la tumeur et de l'envahissement des ganglions lymphatiques. Le statut d'expression des récepteurs RO et RP et le niveau d'amplification de HER2 contribuent également au pronostic [AHS, 2018; NCCN, 2017; Senkus *et al.*, 2015].

Au Québec et dans plusieurs provinces canadiennes[2], Oncotype DX$^{MC}$ a été intégré à la pratique de plusieurs cliniciens. Le test est couvert par le système de santé public, et ce, même en l'absence de démonstration partielle de son utilité clinique par des essais cliniques prospectifs. Les critères d'accès, établis par la Direction québécoise de cancérologie [DQC, 2012], sont les suivants :

- les patientes doivent être atteintes d'un cancer du sein infiltrant RO+ (ou RP+), HER2-, N0[3]; et
- stade T1b avec caractéristiques défavorables (grade histologique 2 ou 3, haut grade nucléaire, envahissement vasculaire); ou
- stade T1c ou T2;
- le test doit être utilisé seulement si le résultat a une influence sur la décision de prescrire ou non une chimiothérapie adjuvante.

Le test Oncotype DX$^{MC}$ peut être indiqué dans certains cas où il y a présence de micrométastases ganglionnaires (N1mi) mesurant entre 0,2 et 2 mm et lorsque la tumeur est de sous-type luminal A. L'INESSS a révisé les critères d'utilisation d'Oncotype DX$^{MC}$ en 2016 et a suggéré des modifications aux critères d'accès [INESSS, 2016] (annexe A).

Au cours des trois dernières années, entre 892 et 931 tests Oncotype DX$^{MC}$ ont été remboursés annuellement par le régime public au Québec, pour environ 4,0 M$. Cette somme représentait 20 % des coûts totaux liés au mécanisme de remboursement des analyses non disponibles au Québec en 2016. L'analyse est réalisée à l'extérieur du pays et le résultat est disponible de sept à dix jours après la réception de l'échantillon par le laboratoire.

## 1.2 Description des analyses d'expression multigénique

Les analyses de profil d'expression multigénique présentent des particularités attribuables à l'approche technologique employée, aux gènes examinés et aux limitations analytiques de chacune. Un résumé des principales caractéristiques des tests EndoPredict$^{MC}$, Prosigna$^{MC}$ et Oncotype DX$^{MC}$ est présenté au tableau 1 et à la figure 1.

[2]. Oncotype DX$^{MC}$ est couvert par le système public au Québec et en Ontario depuis 2010, en Saskatchewan et à Terre-Neuve depuis 2012, en Colombie-Britannique depuis 2014 et en Nouvelle-Écosse depuis 2016. En Alberta, le test Oncotype DX$^{MC}$ a été remboursé jusqu'en octobre 2018; il a été remplacé par Prosigna$^{MC}$, test disponible depuis octobre 2017.

[3]. La présence de cellules positives isolées ou d'une micro-métastase < 0,2 mm est considérée comme N0 [DQC, 2012].

**EndoPredict[MC]**

EndoPredict[MC] a été mis au point par Sividon Diagnostics GmbH[MC] (Cologne, Allemagne), acquis par Myriad Genetics[MC] Inc. en 2016. Le test est commercialisé sous la forme de trousse ou de service d'analyse centralisé offert par l'intermédiaire des laboratoires de Myriad Genetics[MC] Inc. établis en Allemagne et aux États-Unis (Salt Lake City, Utah). Il a reçu une certification de conformité européenne (marquage CE) en novembre 2012 et une homologation conditionnelle lui a été octroyée par Santé Canada en décembre juin 2017 (numéro d'homologation 100294)[4].

EndoPredict[MC] analyse l'expression de huit gènes : trois sont associés à la prolifération cellulaire et cinq à la signalisation des RO et à la différenciation cellulaire (figure 1). La sélection des gènes inclus de même que le développement de l'algorithme d'analyse ont fait l'objet d'une publication [Brase *et al.*, 2013; Filipits *et al.*, 2011] dans laquelle les échantillons de 964 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif précoce RO+, HER2-, avec ou sans envahissement ganglionnaire, traitées au tamoxifène ont été analysés.

Le profil d'expression est caractérisé grâce à une réaction de transcription inverse et une réaction en chaîne quantitative par polymérase combinée en une étape (*one-step RT-qPCR*) sur l'acide ribonucléique (ARN) extrait de tissu tumoral fixé et enrobé de paraffine (FFPE, *formalin-fixed paraffin-embedded*) (tableau 1). L'expression des gènes est normalisée grâce à quatre gènes de référence (*housekeeping genes*). Le test est effectué sur une plateforme VERSANT kPCR AD de Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. Les données sont analysées à l'aide du logiciel en ligne EndoPredict[MC] Report Generator.

Les résultats du test sont exprimés sous la forme de deux indices qui permettent d'attribuer un risque de développer une récidive à distance particulier à chaque patiente :

- l'indice EP est basé sur le profil d'expression génique de la tumeur. Le risque est exprimé sur une échelle continue de 1 à 15;
- l'indice EPclin intègre à l'indice EP la taille de la tumeur et le nombre de ganglions envahis, de façon à estimer un risque de récidive à distance échelonné entre 1 et 6.

Selon le fournisseur, les indices EP et EPclin permettent la stratification dans une catégorie sur deux [Muller *et al.*, 2013; Denkert *et al.*, 2012; Filipits *et al.*, 2011] :

- risque faible : risque de récidive à distance inférieur à 10 %;
- risque élevé : risque de récidive à distance supérieur à 10 %.

**Prosigna[MC]**

Le test Prosigna[MC], initialement développé sous l'appellation PAM50[MC], est distribué par NanoString Technologies[MC] Inc. (Seattle, États-Unis). Prosigna[MC] et le nCounter[MC], la plateforme technique sur laquelle l'analyse est réalisée, ont reçu la certification de conformité européenne (marquage CE) en octobre 2013 et l'homologation par la Food and Drug Administration (FDA) en septembre 2013 [FDA, 2013]. La trousse est également homologuée par Santé Canada depuis avril 2014 (numéro d'homologation 93159).

Le test Prosigna[MC] est réalisé selon une approche d'hybridation et de visualisation directe des

[4]. Les conditions dictées par Santé Canada exigent que le fabricant : 1) démontre, pour le 1er mars 2018, la validation de l'étape d'entreposage de l'ARN à 4 °C pour une période de 2 heures; 2) réalise, pour le 1er janvier 2020, une étude de reproductibilité effectuée sur trois sites différents et utilisant plus d'un réplicat d'échantillon par essai.

ARNm d'intérêt (tableau 1). La mise au point du test et l'identification des gènes ont fait l'objet de deux publications qui incluaient les échantillons de 1 091 patientes atteintes d'un cancer du sein avec ou sans envahissement ganglionnaire. Par ailleurs, 29 échantillons de tissus normaux ont également été utilisés dans ces études [Nielsen *et al.*, 2010; Parker *et al.*, 2009]. La validation et la mise en application de l'algorithme de calcul de Prosigna[MC] sous sa forme clinique actuelle ont été réalisées par Nielsen (2014) et Wallden (2015) et leurs collaborateurs à l'aide 532 échantillons tumoraux de patientes, ménopausées ou non, N0 et N+, traitées ou non par hormonothérapie adjuvante [Wallden *et al.*, 2015; Nielsen *et al.*, 2014].

Le test mesure l'expression de 50 gènes impliqués dans les voies de prolifération cellulaire ou associés à l'identification du sous-type moléculaire intrinsèque (luminal A, luminal B, HER2 enrichi ou basal[5]) et à celle de 8 gènes de référence (figure 1). Le rapport de l'analyse fournit l'information suivante :

- l'indice ROR (*risk of recurrence*) : représentation numérique (située sur une échelle de 0 à 100) obtenue à partir de l'information sur l'expression des gènes de prolifération cellulaire visés par l'analyse et la taille de la tumeur;
- le sous-type intrinsèque de la tumeur.

Selon le fournisseur, les patientes se voient attribuer une des trois catégories de risque de développer une récidive à distance [Hagemann, 2016; Nielsen *et al.*, 2014] :

- risque faible : risque de récidive à distance inférieur à 10 %;
- risque intermédiaire : risque de récidive à distance entre 10 et 20 %;
- risque élevé : risque de récidive à distance supérieur à 20 %.

L'analyse par Prosigna[MC] n'est pas recommandée par le fabricant en présence de quatre ganglions atteints ou plus. Dans ce cas, le risque est d'emblée considéré comme élevé.

Au Canada, l'analyse Prosigna[MC] est offerte dans le système public en Alberta et en Colombie-Britannique. Le test est également disponible auprès de certains laboratoires privés (LifeLabs Medical Laboratory[MC]).

**Oncotype DX[MC]**

Oncotype DX[MC] a été développé et il est exclusivement réalisé dans le laboratoire de Genomic Health[MC] Inc. établi en Californie (États-Unis). Il est commercialisé depuis 2004 et est considéré comme un test maison (*Laboratory developped test - LDT*) par la Food and Drug Administration [FDA, 2015] et par Santé Canada. Par conséquent, l'analyse n'a pas été homologuée par ces organismes réglementaires.

L'analyse de l'expression des 21 gènes inclus dans le test est réalisée par RT-qPCR sur une plateforme PRISM 7900HT d'Applied Biosystems[MC]. L'expression de 15 gènes associés à la prolifération tumorale, à l'envahissement tissulaire, à l'expression de HER-2/neu, de RO et de RP, de même qu'à celle de 5 gènes de référence est analysée (tableau 1 et figure 1). La sélection des gènes inclus dans le test et le développement de l'algorithme d'analyse ont fait l'objet de 3 études qui impliquaient la participation de 447 patientes atteintes d'un cancer du sein RO+ N0 traitées au tamoxifène [Cobleigh *et al.*, 2005; Cronin *et al.*, 2004; Paik *et al.*, 2004].

Les résultats du test sont exprimés sous la forme d'un indice de récidive (*Recurrence Score* - RS).

[5]. HER2 basal : absence d'expression de RO et de HER2; HER2+ enrichi : amplification de HER2 et absence de l'expression de RO.

L'indice RS est représenté par une valeur échelonnée entre 0 et 100 qui tient compte du statut des ganglions lymphatiques. Selon le fournisseur, le test estime le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans suivant la chirurgie de résection. Les patientes sont réparties entre une à trois catégories de risque [Paik *et al.*, 2004] :

- risque faible : risque de récidive à distance inférieur à 11 %;
- risque intermédiaire : risque de récidive à distance entre 11 et 20 %;
- risque élevé : risque de récidive à distance supérieur à 20 %.

En plus de fournir le RS et la catégorie de risque, le rapport d'Oncotype DX[MC] inclut également l'information relative au niveau d'expression de RO, de RP et de HER2.

**Figure 1. Gènes informatifs examinés dans les différentes analyses**

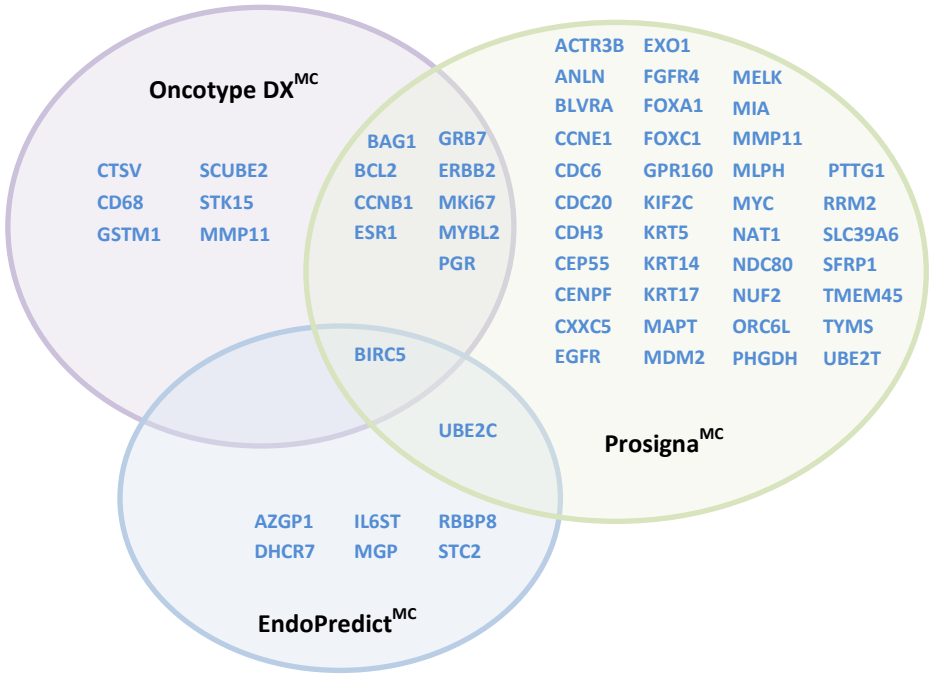


**Tableau 1. Caractéristiques principales des tests EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC]**

| Caractéristiques | EndoPredict[MC] | Prosigna[MC] | Oncotype DX[MC] |
|---|---|---|---|
| Synonyme du nom commercial | - | PAM50 | *21 genes expression assay* |
| Approche technologique utilisée | RT-qPCR | Hybridation de sondes à l'ARNm | RT-qPCR |
| Compagnie | Myriad Genetics[MC] Inc.<br>(Sividon Diagnostics) | NanoString Technologies[MC] Inc. | Genomic Health[MC], Inc. |
| Type d'analyse | Trousse commerciale<br>Laboratoires centralisés (2) | Trousse commerciale | Test maison (LTD) – laboratoire centralisé |
| Statut d'homologation | Santé Canda (conditionnelle)<br>Union européenne | Santé Canada<br>Union européenne<br>Food and Drug Administration | Aucune |
| Nombre de gènes analysés<br>Gènes d'intérêt<br>Gènes de référence | 12<br>8<br>4 | 58<br>50<br>8 | 21<br>16<br>5 |
| Étape d'enrichissement par microdissection de l'échantillon de tissu mammaire tumoral FFPE | Si la tumeur représente < 30 % du tissu. | Une microdissection est nécessaire pour l'ensemble des échantillons. | Si la tumeur représente < 50 % du tissu. |
| Forme des résultats | Valeurs des indices EP et EPclin<br>Catégorisation du risque de récidive :<br>1. Faible<br>EP < 5<br>EPclin < 3,3<br>2. Élevé<br>EP ≥ 5<br>EPclin ≥ 3,3 | Valeur du *Risk of recurrence* (ROR)<br>Catégorisation du risque de récidive :<br>*Patientes N0*<br>1. Faible (ROR : 0-40)<br>2. Intermédiaire (ROR : 41-60)<br>3. Élevé (ROR : 61-100)<br>*Patientes N1*<br>1. Faible (ROR ≤ 15)<br>2. Intermédiaire (ROR : 16-40)<br>3. Élevé (ROR ≥ 41)<br>Catégorisation en fonction du sous-type moléculaire intrinsèque | Valeur de l'indice de récidive (*recurrence score* – RS)*<br>Catégorisation du risque de récidive :<br>1. Faible (RS < 18)<br>2. Intermédiaire (RS : 18-30)<br>3. Élevé (RS ≥ 31) |

FFPE : tissu tumoral fixé et enrobé de paraffine; N0 : aucun envahissement des ganglions lymphatiques; N1 : 1 à 3 ganglions lymphatiques métastasiques; ROR : *Risk of recurrence* – risque de récidive; RS : *Recurrence score* – indice de récidive*;* RT-qPCR : réaction en chaîne quantitative par polymérase après transcription inverse.

*Les valeurs présentées pour qualifier le niveau de risque de récidive proviennent des études de validation du test. Ces valeurs peuvent varier selon les études.

# 2 MÉTHODOLOGIE

## 2.1 Question d'évaluation

L'avis vise à répondre à la question suivante :

Est-ce que les tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] ont une validité et une utilité cliniques équivalentes à celles d'Oncotype DX[MC]?

Les sous-questions d'évaluation sont :

Q1) Quelle est la validité clinique (pronostique ou prédictive) d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] en termes d'évaluation du risque de récidive à distance sur 10 ans?

Q2) Quelle est la validité analytique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC]? Quelles sont les preuves à l'appui? Quelle appréciation peut-on en faire?

Q3) Quelle est l'utilité clinique de ces tests?

Q4) Quelles sont les indications cliniques pour lesquelles l'utilisation de ces deux tests peut être envisagée?

Q5) Quelle est la validité clinique comparative entre ces tests et Oncotype DX[MC]?

## 2.2 Recherche documentaire

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec une spécialiste en information scientifique (annexe B). La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par l'interface PubMed), EBM Reviews et G-I-N. La recherche a ciblé les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les essais cliniques *randomisés*, les études observationnelles prospectives ou rétrospectives, les études économiques, les guides de pratique clinique et les évaluations en technologies de la santé publiés en français ou en anglais entre janvier 2010 et décembre 2016. Une veille documentaire a été maintenue jusqu'en mai 2018. Les études de cas, les résumés de congrès et les revues narratives ont été exclus de l'évaluation.

La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites de sociétés savantes, d'associations professionnelles et d'organismes d'évaluation des technologies de la santé afin de repérer notamment des guides de pratique, des lignes directrices et des consensus d'experts. La recherche a été effectuée dans les sites de certains pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (Australie, Royaume-Uni, France, etc.) et ceux des autres provinces canadiennes (annexe B).

## 2.3 Critères de sélection des études

Seules les études qui respectent les critères d'inclusion indiqués dans le tableau 2 ont été retenues. Les publications qui rapportent des données concernant la version de recherche de Prosigna[MC] (PAM50) sur des plateformes autres que celle de Nanostring Technologies[MC] Inc. n'ont pas été considérées.

**Tableau 2. Éléments PICOT et critères d'inclusion et d'exclusion**

| ÉLÉMENTS | CRITÈRES D'INCLUSION | CRITÈRES D'EXCLUSION |
|---|---|---|
| Population | Femmes d'âge adulte (≥ 18 ans) atteintes d'un cancer du sein infiltrant de stade précoce, RO+/RP+ et HER2-, N0 et N+. | • Dans l'un ou l'autre des cas : cancer du sein non infiltrant (*in situ*); RO- et RP-, HER2+;<br>• Population mixte N0 et N+;<br>• Chimiothérapie adjuvante d'emblée. |
| Intervention | Analyse du profil d'expression multigénique par EndoPredict[MC] ou Prosigna[MC]. | Autres analyses de profils d'expression multigénique (MammaPrint[MC], IHC4[MC]). |
| Comparateurs | Oncotype DX[MC] *Breast Cancer Assay*;<br>Indices basés sur des critères clinico-pathologiques (CTS[6] et CLP[7]). | |
| Résultats (*outcomes*) | *Validité clinique :*<br>• valeur pronostique du risque de survie sans récidive à distance et de récidive à distance;<br>• valeur prédictive de l'effet du traitement sur la survie sans récidive à distance.<br>*Validité analytique :* précision, exactitude, robustesse, limite de détection.<br>*Utilité clinique* : survie globale, survie relative au cancer du sein, survie sans récidive à distance. | • Risque de récidive locale;<br>• Bénéfice de l'ajout d'une CT néoadjuvante;<br>• Bénéfice de la prolongation de l'HT. |
| Moment (*timing*) | Utilisation du test dans un contexte postchirurgical chez les patientes pour lesquelles de l'information supplémentaire est souhaitable pour soutenir la décision d'inclure ou non une chimiothérapie adjuvante au plan de traitement. | |

CT : chimiothérapie; CTS : *clinical treatment score*; CLP : *clinical linear predictor*; HER2- : négatif pour l'expression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor* 2); HT : hormonothérapie; IHC4 : *4-marker immunohistochemical score*; RO+/- : récepteurs oestrogéniques positifs/négatifs; RP+/- : récepteur de la progestérone positif/négatif.

## 2.4 Sélection des études

La sélection des résumés repérés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée indépendamment par trois professionnelles scientifiques selon les critères de sélection des études présentés précédemment (annexe C). Les études exclues et les raisons de leur exclusion sont présentées à l'annexe E. Une évaluation de la qualité a été faite ainsi que le repérage des biais potentiels (annexe D et annexe J). La lecture d'articles et la sélection de la littérature grise ont été réalisées par la professionnelle scientifique responsable de l'évaluation.

[6]. Le *clinical treatment score* (CTS) est un indice pronostique qui intègre de l'information relative au statut ganglionnaire, à la taille de la tumeur, à son stade, à l'âge de la patiente et au traitement.

[7]. Le *clinical linear predictor* (CLP) est un indice pronostique basé sur le stade de la tumeur, sa taille et le degré d'envahissement ganglionnaire.

## 2.5 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par la professionnelle scientifique responsable. L'information extraite a été validée par deux professionnelles associées.

L'information recueillie comprend notamment :

- les caractéristiques de la publication : auteurs, année de publication, type d'étude, objectifs, tests évalués, comparateurs;
- les caractéristiques des participantes : nombre, caractéristiques clinico-pathologiques, critères d'inclusion et d'exclusion;
- les paramètres mesurés, les méthodes statistiques appliquées et les résultats obtenus;
- les limites et les biais des études et les conclusions des auteurs.

## 2.6 Aspects économiques

Une recherche de la littérature a été réalisée afin de repérer les publications économiques portant sur l'efficience (coût-efficacité) comparative d'EndoPredict[MC], de Prosigna[MC] et d'Oncotype DX[MC]. Cette recherche a été effectuée pour la période entre janvier 2010 et décembre 2016, et ce, à partir des bases de données Medline (par l'interface PubMed), Evidence-Based Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database et NHS Economic Evaluation Database. La même stratégie de recherche que celle employée pour repérer les études cliniques a été appliquée, en combinant, en plus, des mots clés spécifiques aux études économiques tels que : *cost, pharmacoeconomic, expenditure, price, markov, willingness to pay* (annexe B). Une veille documentaire a été maintenue jusqu'en avril 2018.

## 2.7 Participation des parties prenantes

Les principales parties prenantes ont été sollicitées afin d'assurer la qualité, la pertinence et l'acceptabilité de l'avis. Les fabricants des tests d'analyse Prosigna[MC] et EndoPredict[MC] ont été rencontrés afin de discuter des données cliniques et économiques disponibles.

**Comité consultatif**

Le comité consultatif était constitué de spécialistes dans les domaines suivants : oncologie médicale, chirurgie oncologique et anatomopathologie. Les membres du comité se sont réunis afin, notamment, de :

- se prononcer sur les thèmes, les questions clés de recherche et les critères d'inclusion et d'exclusion;
- se prononcer sur les variables et le plan de réalisation de l'avis;
- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à la formulation des recommandations finales.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à deux rencontres afin de partager, dans un premier temps, leur vision des besoins cliniques et, par la suite, de comparer et de débattre de l'information et des recommandations sélectionnées lors de l'extraction des données scientifiques. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et

contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations et de mettre en perspective les aspects scientifiques, cliniques, sociaux et organisationnels.

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)**

Ce comité, constitué d'hémato-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a contribué aux travaux en formulant des commentaires et en indiquant des enjeux cliniques, éthiques et organisationnels relatifs au sujet. Les membres se sont prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et ils ont partagé leurs connaissances et leur expertise. La formulation des recommandations est tributaire de l'applicabilité dans les contextes réels d'implantation.

**Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)**

Ce comité regroupe des médecins, des cliniciens et experts des différents champs d'application de la médecine de laboratoire médical, un membre expert en éthique ainsi qu'un membre citoyen. Il a eu pour mandat d'assurer la justesse ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des recommandations de l'INESSS.

## 2.8 Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité des études a été effectuée à l'aide de l'outil QUADAS-2, qui a été appliqué aux articles sur les tests diagnostiques. Le risque de biais (sélection des patients, test index, test de référence, flux et chronologie) et l'applicabilité des nouveaux tests ont été évalués (annexe J).

L'évaluation a été revue par le comité consultatif. Chacun des membres a été appelé à se prononcer sur le résultat de l'évaluation proposée.

## 2.9 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique consiste à juger de la confiance que l'on a par rapport au lien possible entre une intervention et les résultats de recherche. Cette démarche s'inspire du système d'appréciation de la preuve et de détermination de la force des recommandations en cours de validation employé à l'INESSS [2017]. Trois critères ont été retenus pour effectuer l'appréciation de la qualité de la preuve scientifique, soit la qualité méthodologique, la cohérence des résultats et la transférabilité. Un niveau de preuve scientifique global a ensuite été attribué aux énoncés (élevé, modéré, faible ou insuffisant).

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique a été discutée et validée par les membres du comité consultatif. Un tableau-synthèse de cet exercice d'appréciation est présenté à l'annexe K.

## 2.10 Délibération et processus de formulation des recommandations

Les constats et les recommandations ont été formulés en collaboration avec les membres du comité consultatif. Au cours de la rencontre, les discussions ont été orientées en tenant compte :

- de la qualité de la preuve présentée dans le rapport d'évaluation;
- de l'équilibre entre les avantages et les risques associés à l'évaluation du risque de

récidive à distance sur une période de dix ans par les tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] en comparaison avec celui lié à l'utilisation du test Oncotype DX[MC] dans les cas de cancer du sein précoce invasif;

- des valeurs et des préférences des professionnels de la santé et des patientes (par l'intermédiaire des membres du comité consultatif) concernant l'évaluation du risque de récidive à distance sur une période de dix ans par le profil d'expression multigénique.

Chacun des membres a eu l'occasion de présenter son opinion sur la question. Un tour de table concernant l'acceptation de la formulation a été fait et les membres ont été invités à se prononcer sur la question à tour de rôle.

La formulation des recommandations repose sur :

- les données scientifiques concernant l'utilité clinique, la valeur pronostique et prédictive et la validité analytique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] chez les femmes qui présentent ou non un envahissement ganglionnaire et dont le cancer du sein présente les caractéristiques RO+ et HER2-;
- les données scientifiques concernant la valeur pronostique et prédictive comparative entre EndoPredict[MC] ou Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] chez les femmes qui présentent ou non un envahissement ganglionnaire et dont le cancer du sein est caractérisé RO+ et HER2-;
- les risques et les inconvénients potentiels de l'évaluation des risques de récidive à distance sur une période de dix ans par l'emploi des tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC];
- les données contextuelles et expérientielles colligées auprès des experts.

Les recommandations incluses dans l'avis ont été soumises à un accord consensuel des membres du comité consultatif.

## 2.11 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier font appel à différentes modalités, conformément aux codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées.
Les membres des groupes de travail représentent les diverses parties prenantes relativement à l'utilisation du GEP en matière de cancer du sein, y inclus une diversité de professionnels de la santé, de spécialités médicales et de champs d'activité pertinents au présent travail. Le cas échéant, ils ont déclaré des intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui auraient pu les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations ont été structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents qui permettent d'objectiver les positions prises par leurs membres.

# 3 ENDOPREDICT$^{MC}$

Aucune donnée relative à l'utilité clinique et à la valeur prédictive d'EndoPredict$^{MC}$ n'a été recensée (annexe E).

## 3.1 Valeur pronostique d'EndoPredict$^{MC}$

### 3.1.1 Études retenues

Deux publications originales sur la valeur pronostique d'EndoPredict$^{MC}$ ont été retenues (annexe F) [Sestak *et al.*, 2018; Buus *et al.*, 2016]. L'annexe D présente les principales limites et biais trouvés dans ces études.

L'étude de Buus et ses collaborateurs (2016) a examiné de façon rétrospective les échantillons de tissus archivés recueillis prospectivement (étude prospective-rétrospective) dans le cadre de l'essai clinique *randomisé* (ECR) multicentrique ATAC (*anastrozole or tamoxifen alone or in combination*). Les échantillons d'ARN extrait de 928 tumeurs de femmes ménopausées RO+ et HER2- qui faisaient partie de la cohorte traitée par hormonothérapie ont été analysés afin d'évaluer la valeur pronostique des indices EP et EPclin quant au risque de récidive à distance sur une période de 10 ans suivant la chirurgie de résection du cancer du sein. L'ARN avait préalablement été extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc. dans le cadre d'études sur la validité clinique d'Oncotype DX$^{MC}$ [Buus *et al.*, 2016].

Parmi les 928 femmes, 680 n'avaient pas des ganglions lymphatiques atteints (N0) et 248 avaient entre 1 et 3 ganglions positifs (N+). Par ailleurs, 59 récidives à distance ont été rapportées dans le groupe N0 et 69 dans le groupe N+. Le résultat clinique primaire est la survie sans récidive à distance. Une analyse secondaire a été faite selon le statut ganglionnaire. Une comparaison entre la performance d'EndoPredict$^{MC}$ et celle d'Oncotype DX$^{MC}$ y est également rapportée.

L'étude de Sestak (2018) a analysé des échantillons étudiés par Buus (2016). Parmi les 774 patientes incluses, 591 étaient N0 alors que 183 étaient N+. L'objectif primaire de l'étude était de comparer la performance pronostique d'EndoPredict$^{MC}$, d'Oncotype DX$^{MC}$, de Prosigna$^{MC}$, du *Breast Cancer Index* (BCI), du *4-marker immunohistochemical score* (IHC4) et du *Clinical Treatment Score* (CTS) [Sestak *et al.*, 2018].

### 3.1.2 Résultats

**Survie sans récidive à distance**

Les taux de récidive à distance ou de survie sans récidive à distance sur une période de dix ans rapportés dans les études sont présentés dans le tableau 3.

L'étude de Buus et ses collaborateurs a montré que, pour les patientes du groupe N0, le risque de récidive à distance est plus faible dans les groupes stratifiées avec les indices EP et EPclin [Buus *et al.*, 2016]. La probabilité de survie sans récidive à distance chez ces femmes a été 5,15 fois et 3,9 fois plus faible que chez celles à risque élevé. Le risque de récidive à distance obtenu avec Oncotype DX$^{MC}$ est comparable à celui obtenu avec l'indice EPclin. Par contre, l'indice RS non faible a inclus les patientes à risque intermédiaire et à risque élevé, ce qui

pourrait influer sur le résultat obtenu. Sestak et ses collaborateurs ont analysé la même cohorte, à quelques différences près, mais ils ont comparé l'indice EPclin avec l'indice RS d'Oncotype DX[MC] en ne regroupant pas les patientes à risque intermédiaire et à risque élevé [Sestak *et al.*, 2018]. Le taux de récidive à distance des patientes à faible risque des deux groupes a été comparable (6,6 % contre 5,9 %). Le risque de récidive à distance à 10 ans n'a pas été rapporté. Le nombre de patientes incluses dans le groupe à faible risque avec l'indice EPclin a été plus élevé que celui obtenu avec l'indice RS (73,4 % contre 63,5 %).

Buus et ses collaborateurs ont analysé un groupe de patientes N+ (n = 248) dont environ 80 % ont présenté un envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques (N1), et 20 % avaient 4 ganglions et plus [Buus *et al.*, 2016]. Le taux de récidive chez les femmes classées à faible risque avec EPclin a été similaire à celui observé chez les patientes N0 (5,0 % vs 5,9 %). La probabilité de survie sans récidive à distance a été de plus de 9 fois plus élevée dans le groupe à faible risque que dans le groupe à risque élevé après stratification par EPclin. Le même résultat a été observé lorsque la stratification a été faite avec l'indice EP, bien que la probabilité de récidive à distance ait été plus grande comparativement à celle obtenue avec l'indice EPclin. Le nombre de patientes incluses dans le groupe à faible risque avec l'indice EPclin a été plus élevé que celui obtenu avec l'indice RS (56,9 % contre 19 %).

La stratification selon l'indice RS d'Oncotype DX[MC] a montré un taux de récidive à distance sur 10 ans dans le groupe à faible risque de 25,1 %. Ce taux a excédé le seuil de 20 % de récidive à distance qui définit, selon les critères analytiques, la catégorie de risque élevé d'Oncotype DX[MC]. Le risque de récidive à distance demeure plus faible chez les patientes à faible risque en comparaison avec les patientes à risque non faible, bien que ce risque soit moindre que celui observé avec l'indice EPclin (tableau 3) [Buus *et al.*, 2016]. Sestak et ses collaborateurs ont analysé la même cohorte, à quelques différences près, et ils ont comparé l'indice EPclin avec l'indice RS d'Oncotype DX[MC] en ne regroupant pas les patientes N+ à risque intermédiaire et à risque élevé [Sestak *et al.*, 2018]. Moins de patientes ont été stratifiées dans le groupe à faible risque avec l'indice EPclin en comparaison avec l'indice RS (23,5 % contre 57,4 %). Le taux de récidive à distance des patientes à faible risque a été plus faible avec l'indice EPclin (5,6 % contre 19,4 %).

**Tableau 3. Valeur pronostique d'EndoPredict[MC] sur 10 ans**

| ÉTUDE | CATÉGORIE DE RISQUE | DISTRIBUTION DES PATIENTES % (NOMBRE) | RÉCIDIVE À DISTANCE % (IC À 95 %) | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE RRI (IC À 95 %)* |
|---|---|---|---|---|
| **N0** | | | | |
| Sestak *et al.*, 2018‡<br>n = 591<br>RD : 58 | EPClin<br>Faible<br>Élevé | <br>72,6 (429)<br>27,4 (162) | <br>6,6 (4,5-9,7)<br>22,1 (16,2-29,8) | Non spécifié |
| | RS<br>Faible<br>Intermédiaire<br>Élevé | <br>63,3 (374)<br>26,4 (156)<br>10,3 (61) | <br>5,9 (3,8-9,1)<br>16,7 (11,5-24,0)<br>27,2 (17,3-41,2) | Non spécifié |
| Buus *et al.*, 2016<br>n = 680<br>(TransATAC)<br>RD : 59 | EP<br>Faible<br>Élevé | <br>42,9 (292)<br>57,1 (388) | <br>3 (1,5 à 6,0)<br>14,6 (11,3 à 18,8) | **5,15 (2,44 à 10,85); p < 0,001** |
| | EPclin<br>Faible<br>Élevé | <br>73,4 (499)<br>26,6 (181) | <br>5,9 (4,0 à 8,6)<br>20 (14,6 à 27) | **3,9 (2,33 à 6,52); p < 0,001** |
| | RS<br>Faible<br>Non faible† | <br>63,5 (432)<br>36,5 (248) | <br>5,3 (3,5 à 8,2)<br>17,1 (12,8 à 22,7) | **3,72 (2,17 à 6,39); p < 0,001** |

| ÉTUDE | CATÉGORIE DE RISQUE | DISTRIBUTION DES PATIENTES % (NOMBRE) | RÉCIDIVE À DISTANCE % (IC À 95 %) | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE RRI (IC À 95 %)* |
|---|---|---|---|---|
| **N+** | | | | |
| Sestak *et al.*, 2018‡<br>n = 183<br>RD : 40 | EPClin<br>Faible<br>Élevé | <br>23,5 (43)<br>76,5 (140) | <br>5,6 (1,4-20,9)<br>30,3 (23,0-39,3) | Non spécifié |
| | RS<br>Faible<br>Intermédiaire<br>Élevé | <br>57,4 (105)<br>31,7 (58)<br>10,9 (20) | <br>19,4 (12,5-29,5)<br>29,1 (18,9-43,1)<br>38,0 (20,0-64,1) | Non spécifié |
| Buus *et al.*, 2016<br>n = 248 (TransATAC)<br>RD : 69 | EP<br>Faible<br>Élevé | <br>37,9 (94)<br>62,1 (154) | <br>21,3 (13,9 à 31,9)<br>36,4 (28,9 à 45,2) | **1,78 (1,04 à 3,04); p = 0,04** |
| | EPclin<br>Faible<br>Élevé | <br>19,0 (47)<br>81,0 (201) | <br>5,0 (1,2 à 18,9)<br>36,9 (30,2 à 44,5) | **9,49 (2,33 à 38,75); p < 0,001** |
| | RS<br>Faible<br>Non faible† | <br>56,9 (141)<br>43,1 (107) | <br>25,1 (18,2 à 33,9)<br>38,5 (29,6 à 40,1) | **1,88 (1,17 à 3,02); p = 0,008** |

EP : indice EndoPredict$^{MC}$; EPclin : indice EP plus données cliniques; IC : intervalle de confiance; n : nombre; n.d. : non défini; RD : récidive à distance; RRI : rapport de risque instantané; RS *: recurrence score* du test Oncotype DX$^{MC}$.
* Comparaison entre le risque faible et le risque élevé.
† La catégorie non faible regroupe les catégories à risque intermédiaire et élevé.
‡ Les patientes incluses dans cette étude font partie de la population étudiée par Buus *et al.*, 2016.
Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

Une analyse multivariée sur l'information pronostique que ces tests ajoutent à l'information clinique a montré des résultats significatifs pour EPclin, autant pour l'ensemble des patientes que pour celles N0 ou N+. Quant au score de récidive d'Oncotype DX$^{MC}$, sa contribution a été significative pour l'ensemble des patientes et celles N0, mais les résultats n'ont pas été significatifs pour le groupe N+[8] [Buus *et al.*, 2016].

**En résumé**

**Valeur pronostique d'EndoPredict$^{MC}$**

La preuve disponible pour évaluer la valeur pronostique d'EndoPredict$^{MC}$ est restreinte à deux études réalisées en collaboration avec le fournisseur. Aucune étude indépendante n'a été publiée.

En se basant sur ce nombre restreint de preuves, EndoPredict$^{MC}$ semble avoir une valeur pronostique pour déterminer le risque de récidive à distance sur une période de dix ans chez les femmes ménopausées RO+, HER2-, N0 et N+.

**Constat**

Les données disponibles suggèrent que la valeur pronostique d'EndoPredict$^{MC}$ est semblable à celle d'Oncotype DX$^{MC}$ chez les patientes N0 et supérieure chez les patientes N+.

Appréciation du niveau de preuve global : faible (annexe K)

[8]. La quantification de l'information additionnelle a été faite à l'aide d'un modèle de régression dans lequel tous les scores ont été considérés comme des variables continues. Un résultat significatif ($p < 0,05$) montre une contribution de chaque test à l'information pronostique sur le risque de récidive à distance.

## 3.2 Concordance de la stratification des risques entre les indices EP, EPclin et RS

Deux études ont évalué la concordance entre les résultats d'EndoPredict$^{MC}$ et d'Oncotype DX$^{MC}$ [Buus *et al.*, 2016; Varga *et al.*, 2013] sur l'ensemble des patientes, sans distinction entre les groupes N0 et N+ (respectivement 62 % et 38 % de la population) (tableau 4). L'étude de Varga (2013) a inclus 34 patientes dans deux établissements en Suisse et un en Allemagne, dont 21 étaient N0 et 13 N+.

La concordance entre la stratification obtenue par l'indice EPclin d'EndoPredict$^{MC}$ et l'indice RS d'Oncotype DX$^{MC}$ est de 71,9 %. Il s'agit d'une concordance modérée (Kappa : 0,41) [Buus *et al.*, 2016]. Varga et ses collaborateurs ont rapporté une concordance de 76 % chez les patientes à faible risque et de 65 % entre les patientes à risque élevé (EPclin) et celles à risque non faible (Oncotype DX$^{MC}$). Le niveau de corrélation entre les résultats a été jugé faible (coefficient de corrélation de Pearson : 0,45) [Varga *et al.*, 2013].

**Tableau 4. Concordance de l'attribution des catégories de risque de récidive à distance par l'indice EP, l'EPclin et le RS**

| ÉTUDES | RISQUE | DISTRIBUTION SELON L'INDICE | | | CONCORDANCE | CORRÉLATION |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | EP | EPClin | RS | | |
| Buus *et al.*, 2016 TransATAC | | n.d. | n.d. | n.d. | 71,9 %<br>Kappa : 0,41 (p < 0,001)* | n.d. |
| Varga *et al.*, 2013 | Faible | 11 | 19 | 15 | 76 % | **EP vs RS : 0,65† (p < 0,01)** |
| | Non faible | 23 | 15 | 19 | 65 % | **EPclin vs RS : 0,45 (p = 0,01)** |

n.d. : non disponible; RS : *recurrence score*

*Kappa de concordance

† Coefficient de corrélation de Pearson (r).

Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

Buus et ses collaborateurs ont examiné les 261 cas pour lesquels une discordance entre les catégories de risque attribuées par l'indice EPclin et l'indice RS a été observée [Buus *et al.*, 2016]. L'analyse des courbes de survie sans récidive à distance de ces patientes a montré que la classification par l'EPclin reflète mieux les risques observés que celle par l'indice RS (tableau 5).

**Tableau 5. Récidive à distance sur une période de 10 ans selon les groupes de risque définis par l'EPclin et le RS**

| RISQUE SELON LE TEST | RÉCIDIVE À DISTANCE | |
|---|---|---|
| | % (IC À 95 %) | RRI (IC À 95 %) |
| EPclin faible / RS faible | 4,6 (2,9 à 7,4) | Référence |
| EPclin faible / RS non faible | 10,2 (5,8 à 17,8) | **2,52 (1,18 à 5,38)** |
| EPclin élevé / RS faible | 26,9 (20 à 35,7) | **6,84 (3,82 à 12,24)** |
| EPclin élevé / RS non faible | 29,9 (24, 2 à 36,4) | **8,50 (4,98 à 14,49)** |

Source : Buus *et al.*, 2016.

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risque instantané.

Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

**En résumé**

**Concordance et corrélation entre EndoPredict[MC] et Oncotype DX[MC]**

La preuve disponible suggère un niveau de concordance de faible à modéré entre les indices obtenus avec EndoPredict[MC] et Oncotype DX[MC]. Ces tests ne sont pas directement interchangeables.

## 3.3 Validité analytique d'EndoPredict[MC]

Deux publications originales traitent de la validité analytique du test EndoPredict[MC] [Denkert *et al.*, 2012; Kronenwett *et al.*, 2012]. Ces données ont été générées par les concepteurs et fabricants du test et n'ont pas été confirmées de façon indépendante.

### Précision et reproductibilité

L'évaluation de la précision a été réalisée à l'aide de trois échantillons d'ARN extraits de tumeurs du sein sélectionnés de façon à présenter un indice faible, un indice élevé et un indice situé près du seuil de transition entre les deux catégories de risque. La mesure des niveaux d'expression des gènes considérée dans l'analyse a été effectuée sur une période de 28 jours par 3 opérateurs qui ont utilisé 4 appareils avec 2 lots de réactifs différents. Ainsi, sur un total de 160 tests EndoPredict[MC], une variabilité globale (écart-type) de l'indice EP à 0,15 a été rapportée, ce qui représente 1 % de l'échelle EP qui est graduée de 1 à 15. La variabilité globale est causée majoritairement par des différences entre les réplicats de la PCR (écart-type : 0,14) (répétabilité) et non pas par la reproductibilité du test sous différentes conditions opérationnelles (opérateur, jour de la semaine, moment de la journée, type de réactif, etc.) [Kronenwett *et al.*, 2012].

### Concordance et corrélation

La concordance a été évaluée sur 10 échantillons de tissu (indice EP entre 3,3 et 11,0) dont 5 avaient un indice EP près de la valeur seuil entre les catégories de risque. L'écart maximal entre les résultats obtenus représente moins de 0,36 unité d'indice EP (soit 2,4 % de l'échelle). La déviation moyenne pour l'ensemble des échantillons a été évaluée à 0,15. Le niveau de corrélation des résultats entre les deux laboratoires a été jugé excellent (coefficient [$R^2$] de Pearson de 0,995). La classification par catégories de risque concorde dans 90 % des cas (9 cas sur 10) [Kronenwett *et al.*, 2012].

Dix échantillons de tissu, différents de ceux de Kronenwett (2012), ont été analysés à l'aveugle dans sept laboratoires de pathologie en Allemagne, en Suisse et en Autriche [Denkert *et al.*, 2012]. L'indice EP obtenu pour chacun des échantillons concorde avec celui du laboratoire de référence dans 69 des 70 cas (98,6 %). La corrélation entre les résultats a été jugée excellente (coefficient de Pearson de 0,994). L'écart-type calculé pour l'ensemble des résultats est de 0,25 unité, ce qui équivaut à 1,7 % de l'échelle de l'indice EP. La déviation était inférieure à 0,5 unité (60/70) dans 86 % des échantillons. La classification selon la catégorie de risque concorde dans 100 % des cas.

**Contrôle interne de la qualité**

La trousse EndoPredict$^{MC}$ inclut des contrôles internes dont le but est d'assurer la qualité de la matrice utilisée (ARN total), la qualité de l'amplification des cibles et celle des résultats de la quantification de l'expression. Ainsi, des amorces spécifiques aux séquences génomiques de la β-globine (HBB) et aux séquences d'ARN encodé par le gène *RPL37A* permettent de contrôler respectivement pour la contamination par de l'ADN génomique et pour l'intégrité de l'ARN présent, et ce, préalablement au test de profil d'expression [Kronenwett *et al.*, 2012].

De plus, des échantillons servant de contrôle positif et négatif ($H_2O$) permettent d'assurer la qualité de l'amplification lors de la réaction de RT-qPCR.

Finalement, l'amplification de l'expression de trois gènes de référence (*CALM2*, *OAZ1*, *RPL37A*) a permis de normaliser les niveaux d'expression des gènes examinés [Denkert *et al.*, 2012].

**Contrôle externe de la qualité**

Aucune épreuve de qualité externe n'a été recensée auprès des organisations qui proposent des épreuves de compétence (*proficiency testing*) comme le College of American Pathologists (CAP).

Toutefois, Myriad Genetics Inc. offre un programme d'échange d'échantillons dans le cadre duquel six échantillons sont expédiés une fois par année à un ou des laboratoires de production.

**En résumé**

**Validité analytique d'EndoPredict$^{MC}$**

La performance analytique d'EndoPredict$^{MC}$ et ses limites techniques ont été décrites dans deux publications faites en collaboration avec les concepteurs du test.

**Constat**

La validité analytique d'EndoPredict$^{MC}$ semble adéquate.

Appréciation du niveau de preuve global : moyen (annexe K)

# 4 PROSIGNA[MC]

Aucune donnée relative à l'utilité clinique et à la valeur prédictive de Prosigna[MC] n'a été recensée (annexe E).

## 4.1 Valeur pronostique de Prosigna[MC]

### 4.1.1 Études retenues

Huit publications originales sur la valeur pronostique de Prosigna[MC] ont été retenues (annexe F) [Laenkholm *et al.*, 2018; Sestak *et al.*, 2018; Ohnstad *et al.*, 2017; Gnant *et al.*, 2015; Sestak *et al.*, 2015; Filipits *et al.*, 2014; Gnant *et al.*, 2014; Dowsett *et al.*, 2013]. L'annexe D présente les principales limites et biais présents dans ces études.

Une étude de type prospectif-rétrospectif (cohorte TransATAC) dont l'objectif primaire était de comparer les performances pronostiques de Prosigna[MC] à celles d'Oncotype DX[MC] chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RO+, HER2- et N0 a été retenue [Dowsett *et al.*, 2013]. L'étude de Sestak et ses collaborateurs [2018] a analysé des échantillons provenant de 774 patientes dont 591 étaient N0 alors que 183 étaient N+. L'objectif primaire de l'étude était de comparer la performance pronostique d'EndoPredict[MC], d'Oncotype DX[MC], de Prosigna[MC], du Breast Cancer Index (BCI), du *4-marker immunohistochemical score* (IHC4) et du *Clinical Treatment Score* (CTS). Deux autres études rétrospectives retenues, du Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) et de l'*Oslo Micrometastasis Project* (Oslo-1), rapportent également des résultats chez des patientes N0 ou N+ [Laenkholm *et al.*, 2018; Ohnstad *et al.*, 2017].

### 4.1.2 Résultats

**Survie sans récidive à distance**

Les taux de récidive à distance ou de survie sans récidive à distance sur une période de dix ans rapportés dans cinq études sont présentés dans le tableau 6.

Parmi les patientes N0 incluses dans 4 études, 48 % et 58 % étaient jugées à faible risque de récidive avec l'indice ROR et autour de 60 % avec le RS [Laenkholm *et al.*, 2018; Sestak *et al.*, 2018; Gnant *et al.*, 2014; Dowsett *et al.*, 2013]. Il est à noter que, dans l'étude de Laenkholm et ses collaborateurs, cette proportion a été plus faible (31,1 %). Les auteurs expliquent cette différence du fait que, selon les lignes directrices nationales danoises en vigueur au moment du recrutement (2000-2003), les patientes N0 avec une tumeur de grade 1 ≤ 20 mm n'étaient pas admissibles à l'hormonothérapie adjuvante et avaient donc été exclues de l'étude DCBG.

Dowsett et ses collaborateurs [2013] ont modifié la valeur seuil entre les catégories de risque faible et intermédiaire pour Oncotype DX[MC] afin d'uniformiser avec celles de Prosigna[MC], soit 10 % de récidive à distance plutôt que les 11 % observés habituellement par Oncotype DX[MC]. Chez les patientes N0, le taux de survie sans récidive associé aux catégories de risque faible et intermédiaire telles que définies par le ROR et le RS a été similaire (tableau 6).

L'ensemble des résultats montrent que les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce N0 présentent un risque de récidive à distance postchirurgie sur 10 ans inférieur lorsqu'elles sont classées à risque faible par Prosigna[MC] en comparaison avec les patientes à risque élevé (tableau 6).

Après un suivi médian de 9,2 ans, Laenkholm et ses collaborateurs ont déterminé que, pour les 2 558 patientes (N0 et N+) incluses dans leur étude, le risque de récidive à distance est significativement plus bas dans les groupes de score ROR intermédiaire et bas que dans le groupe à score ROR élevé, et ce, indépendamment de l'âge, de la taille et du grade de la tumeur, du nombre de ganglions positifs (0 à 3) et du pourcentage de cellules ER+ (RRI faible contre intermédiaire : 0,53; IC95 % [0,33 à 0,85]; p < 0,001 et RRI élevé contre intermédiaire : 1,81; IC95 % [1,33 à 2,44]; p < 0,001) [Laenkholm *et al.*, 2018]. Les auteurs présentent également des calculs concernant les patientes N0 et N+ (1 à 3 ganglions), qui sont rapportés au tableau 6.

Gnant et ses collaborateurs [2014] ont analysé 413 échantillons de tumeur prélevés chez des patientes N+ qui ont participé à l'étude ABCSG-8. Ils ont documenté 66 récidives à distance. Malgré la présence d'un envahissement ganglionnaire, un groupe de 15 patientes, soit 3,6 % de la cohorte ABCSG-8, a été classé à faible risque. Aucune récidive à distance n'a été observée dans ce groupe restreint.

Dans les groupes N+ seulement, la proportion de femmes incluses dans chacune des catégories de risque est tributaire du nombre de ganglions atteints. De façon globale, le risque de récidive à distance a augmenté en fonction du nombre de ganglions atteints, et ce, sans que le taux de survie sans récidive à distance associé aux différentes catégories de risque n'ait varié de façon systématique.

**Tableau 6. Survie sans récidive à distance à 10 ans selon la catégorie de risque déterminée par l'indice ROR**

| ÉTUDE | POPULATION (N) RÉCIDIVES | INDICE | PROPORTION DES PATIENTES PAR CATÉGORIE ET SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE À 10 ANS % (IC À 95 %)* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Faible** | **Intermédiaire** | **Élevé** |
| **N0** | | | | | |
| Laenkholm *et al.*, 2018<br>DBCG<br>HER2- | n = 1 163; RD : 105 | ROR | 31,1 %<br>95,0 (92 à 97,1) | 32,2 %<br>92,7 (89,4 à 95,2) | 36,7 %<br>82,2 (78,0 à 86,0) |
| Sestak *et al.*, 2018<br>TransATAC<br>HER2- | n = 591; RD : 58 | ROR | 53,8 %<br>97,0 (94,2 à 98,4) | 30,1 %<br>85,9 (79,2 à 90,6) | 16,1 %<br>67,6 (56,2 à 76,6) |
| | | RS | 63,3 %<br>94,1 (90,9 à 96,2) | 26,4 %<br>83,3 (76,0 à 88,5) | 10,3 %<br>72,8 (58,8 à 82,7) |
| Gnant *et al.*, 2015<br>ABCSG-8 / ATAC<br>HER2 +/- | n = 1 654; RD : 146 | ROR | Non spécifié<br>95,1 (93,6 à 96,3) | Non spécifié<br>85,0 (80,8 à 88,4) | Non spécifié<br>79,7 (72,3 à 85,3) |
| Gnant *et al.*, 2014<br>ABCSG-8<br>HER2- | n = 984; RD : 69 | ROR | 48,2 %<br>96,5 (94,3 à 97,9) | 31,6 %<br>90,0 (85,6 à 93,1) | 20,2 %<br>84,7 (78,4 à 89,3) |
| Dowsett *et al.*, 2013*<br>TransATAC<br>HER2 +/- | n = 739; RD : 77 | ROR | 58,3 %<br>96 (94 à 98) | 24,4 %<br>86 (81 à 92) | 17,3 %<br>67 (59 à 76) |
| | | RS | 58,7 %<br>Non spécifié | 32,9 %<br>Non spécifié | 8,4 %<br>Non spécifié |
| **N+** | | | | | |
| Laenkholm *et al.*, 2018<br>DBCG<br>HER2- | n = 1 395, RD = 169<br>1-3 gg | ROR | 25,7 %<br>96,5 (93,9 à 98,1) | 27,8 %<br>88,5 (84,4 à 92,0) | 46,5 %<br>78,8 (74,9 à 81,1) |

| ÉTUDE | POPULATION (N) RÉCIDIVES | INDICE | PROPORTION DES PATIENTES PAR CATÉGORIE ET SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE À 10 ANS % (IC À 95 %)* | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Faible** | **Intermédiaire** | **Élevé** |
| Sestak *et al.*, 2018<br>TransATAC<br>HER2- | N = 183; RD : 40 | ROR | 8,2 %<br>100 | 31,7 %<br>79,3 (65,6 à 88,0) | 60,1 %<br>69,3 (58,7 à 77,8) |
| | | RS | 57,4 %<br>80,6 (70,5 à 87,5) | 31,7 %<br>70,9 (56,9 à 81,1) | 10,9 %<br>62 (35,9 à 80) |
| Gnant *et al.*, 2015<br>ABCSG-8 / ATAC<br>HER2+/- | n = 331, RD : 47<br>1 gg | ROR | 39,9 %<br>93,4 (87,2 à 96,7) | 32,0 %<br>84,5 (75,0 à 90,5) | 28,1 %<br>74,5 (63,9 à 82,5) |
| | n = 212, RD : 50<br>2-3 gg | | 39,1 %<br>87,5 (77,2 à 93,4) | | 60,9 %<br>66,3 (56,2 à 74,5) |
| Gnant *et al.*, 2014<br>ABCSG-8<br>HER2- | n = 413, RD : 66<br>1 gg et + | ROR | 3,6 %<br>100 | 34,4 %<br>93,6 (86,8 à 96,9) | 62,0 %<br>76,2 (69,8 à 81,4) |

ABCSG : Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC : *anastrozole or tamoxifen alone or combined*; DBCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group; gg : ganglion positif; IC : intervalle de confiance; n : nombre; RD : récidive à distance; ROR : *Risk of recurrence.*

* Pour certaines études, les résultats originaux étaient présentés sous la forme de taux de récidive à distance. Une conversion de ces résultats en taux de survie sans récidive a été effectuée à des fins de comparaison entre les différentes études.

Trois études ont examiné la valeur pronostique de Prosigna[MC], exclusivement pour la période postdiagnostique tardive (plus de cinq ans postdiagnostic) [Sestak *et al.*, 2018; Sestak *et al.*, 2015; Filipits *et al.*, 2014]. Sestak et ses collaborateurs (2015) ont rapporté des taux de récidive à distance de 2 % (IC 95% : 1,3 à 3,2) chez les femmes N0 à risque faible, de 9 % (IC 95% : 6,3 à 13,0) chez celles à risque intermédiaire et de 11,5 % (IC 95% : 6,8 à 19,0) lorsque le risque était élevé. Les patientes incluses dans la catégorie de risque élevé ont cinq fois et demie plus de probabilité de développer une récidive à distance que celles à risque faible. Les femmes dans la catégorie à risque intermédiaire courent près de quatre fois plus de risque que celles à risque faible (tableau 7).

Dans la population de patientes qui ont participé à l'essai ABCSG-8 et qui n'ont pas eu de récidive dans les cinq premières années du suivi, Filipits et ses collaborateurs [2014] ont rapporté que les patientes à risque intermédiaire ou élevé ont présenté un risque de récidive plus de quatre fois plus élevé que celles à faible risque. Les résultats de ces deux études ont montré une valeur pronostique pour Prosigna[MC] pour la période excédant les cinq premières années après le diagnostic (tableau 7).

**Tableau 7. Récidive à distance et survie sans récidive à distance par catégorie de risque**

| ÉTUDE | PÉRIODE | CATÉGORIES DE RISQUE | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE **%** (IC À 95 %) | RISQUE DE RÉCIDIVE À DISTANCE **RRI** (IC À 95 %) |
|---|---|---|---|---|
| Sestak *et al.*, 2018<br>TransATAC<br>n = 535; RD : 34<br>N0, HER2- | 5 à 10 ans | Faible<br>n = 292 (54,6 %) | 98,6 (95,2 à 99,5) | Non spécifié |
| | | Intermédiaire<br>n = 165 (30,8 %) | 90,0 (83,5 à 94,0) | |
| | | Élevé<br>n = 78 (14,6 %) | 76,8 (74,8 à 85,1) | |
| Sestak *et al.*, 2015<br>TransATAC, ABCSG-8<br>n = 1 455; RD : 70<br>N0, HER2- | 5 à 10 ans | Faible<br>n = 983 (67,6 %) | 98,0 (96,8 à 98,7) | Référence |
| | | Intermédiaire<br>n = 344 (23,6 %) | 91,0 (87,0 à 93,8) | **3,75 (2,19 à 6,41); p < 0,001** |
| | | Élevé<br>n = 128 (8,8 %) | 88,5 (81,0 à 93,2) | **5,49 (2,92 à 10,35); p < 0,001** |
| Filipits *et al.*, 2014<br>ABCSG-8 | 5 à 15 ans | Faible<br>n = 448 (48,7 %) | 97,5 (94,6 à 98,9) | Référence |

| ÉTUDE | PÉRIODE | CATÉGORIES DE RISQUE | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE **%** (IC À 95 %) | RISQUE DE RÉCIDIVE À DISTANCE **RRI** (IC À 95 %) |
|---|---|---|---|---|
| n = 919; RD : 38<br>N0, HER2- | | Intermédiaire<br>n = 292 (31,8 %) | 90,0 (83,6 à 94,0) | **4,03; p = 0,002** |
| | | Élevé<br>n = 179 (19,5 %) | 85,8 (72,5 à 93,0) | **4,74 (1,89 à 11,87); p < 0,001** |

ABCSG : Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC : *anastrozole or tamoxifen alone or combined*; IC : intervalle de confiance; N0 : ganglion lymphatique négatif; RD : récidive à distance; ROR : *Risk of recurrence*; RRI : rapport de risque instantané.
Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

### Survie spécifique au cancer du sein sur une période de 15 ans stratifiée par l'indice ROR

L'étude d'Ohnstad et ses collaborateurs a rapporté le taux de survie spécifique au cancer du sein (tableau 8) [Ohnstad *et al.*, 2017]. Cette étude a été réalisée à l'aide d'échantillons tumoraux de 231 femmes préménopausées et postménopausées atteintes d'un cancer RH+, HER2-, N0 à faible risque (pT1pN0 ou pT2pN0) qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie ni de chimiothérapie adjuvante[9]. La survie spécifique au cancer du sein à 15 ans a été statistiquement plus élevée dans la catégorie à risque faible comparativement aux catégories à risque intermédiaire (4,52, p = 0,038) et à risque élevé (9,09, p = 0,008). Il est à noter que les intervalles de confiance suggèrent que ces évaluations présentent une faible précision.

**Tableau 8. Survie spécifique au cancer du sein sur à 15 ans en fonction de la catégorie de risque**

| POPULATION N | CATÉGORIES DE RISQUE | DISTRIBUTION DES PATIENTES % | SURVIE SPÉCIFIQUE AU CANCER DU SEIN % (IC À 95 %) | RRI – SURVIE SPÉCIFIQUE AU CANCER DU SEIN (IC À 95 %)§‡ |
|---|---|---|---|---|
| Ohnstad *et al.*, 2017<br>OSLO-1<br>n = 231; DCS : 60<br>N0, HER2- | Faible | 53,7 | 96,3<br>(90,4 à 98,6) | Référence |
| | Intermédiaire | 29,4 | 85,2<br>(73,4 à 92,0) | **4,52 (1,08 à 18,85; p = 0,038)** |
| | Élevé | 16,9 | 60,8<br>(42,8 à 74,7) | **9,09 (1,80 à 14,5; p = 0,008)** |

IC : intervalle de confiance; DCS : décès par cancer du sein; RRI : rapport de risque instantané dérivé du modèle de Cox.
§ Le suivi médian effectué pour la survie spécifique au cancer du sein est de 16,6 ans.
‡ Calcul multivarié effectué sur un sous-échantillon de 171 patientes qui tient aussi compte du Ki-67.
Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

### Survie sans récidive à distance sur une période de 10 ans après une stratification des risques par sous-type moléculaire intrinsèque

En plus de l'indice ROR, Prosigna[MC] pourrait permettre de déterminer le sous-type moléculaire intrinsèque. Le test intègre cette information dans le risque de récidive à distance évalué. Selon les résultats obtenus, les tumeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein RO+ et HER2- ont été majoritairement de type luminal A ou luminal B [Goldhirsch *et al.*, 2011]. Le sous-type luminal A, fortement hormonodépendant, a présenté un faible taux de prolifération cellulaire et le pronostic a été favorable. Par opposition, les tumeurs du sous-type luminal B ont présenté une prolifération cellulaire élevée, une sensibilité inférieure à l'hormonothérapie et un pronostic moins favorable qui a fréquemment demandé l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante [Coates *et al.*, 2015].

[9]. En accord avec les normes de pratique en vigueur en Norvège lors du recrutement des femmes incluses dans la cohorte (entre 1995 et 1998).

Au Canada et en Europe, le rapport d'analyse mentionne le sous-type intrinsèque en plus de l'indice ROR et de la catégorie de risque associée au ROR[10].

Trois études ont examiné si la stratification des patientes en fonction du sous-type moléculaire intrinsèque par Prosigna[MC] pouvait représenter un indicateur fiable concernant le risque de récidive à distance sur 10 ans [Gnant *et al.*, 2015; Gnant *et al.*, 2014; Dowsett *et al.*, 2013]. Près de 70 % des femmes avaient un cancer du sein du sous-type luminal A et entre 23,6 et 28,1 % un sous-type luminal B (tableau 9). En plus des sous-types luminal A et luminal B, Gnant et ses collaborateurs (2015) ont rapporté qu'une faible proportion des cancers étaient des sous-type Her2 enrichi (2,5 %) et Basal (0,5 %). Considérant le nombre limité de ces types de cancer, les taux de survie sans récidive à distance n'ont pu être déterminés.

Chez les femmes N0 dont la tumeur était du sous-type luminal B, le risque de récidive à distance a été près de cinq fois plus élevé que chez celles dont la tumeur était du sous-type luminal A [Dowsett *et al*., 2013].

Dans le groupe N+, le taux de survie sans récidive à distance chez les femmes dont la tumeur était du sous-type luminal A a été significativement plus élevé que pour le sous-type luminal B [Ejlertsen *et al.*, 2015; Gnant *et al.*, 2015]. Laenkholm et ses collaborateurs [2018] ont rapporté que le taux de survie sans récidive observé en présence de tumeurs luminal A ne serait pas tributaire du nombre de ganglions atteints. Une diminution, peut-être en raison du faible nombre de patientes, a par contre été rapportée dans l'étude de Gnant [2015]. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le taux de survie sans récidive à distance associé aux femmes dont le cancer du sein était du sous-type luminal B a été plus fortement associé au nombre de ganglions envahis. Chez les femmes avec deux ou trois ganglions envahis et à faible risque, le taux de survie sans récidive est passé de 91,6 % à 83,5 % (tableau 9) [Ejlertsen *et al.*, 2015; Gnant *et al.*, 2015].

**Tableau 9. Survie sans récidive à distance à 10 ans chez les patientes N0 en fonction de la catégorie de risque déterminée par le sous-type moléculaire intrinsèque**

| ÉTUDE | SOUS-TYPE MOLÉCULAIRE INTRINSÈQUE | DISTRIBUTION DES PATIENTES **%** (NOMBRE) | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE* % (IC À 95 %) | RISQUE DE RÉCIDIVE À DISTANCE **RRI** (IC À 95 %) |
|---|---|---|---|---|
| **N0** | | | | |
| Laenkholm *et al.*, 2018<br>DBCG<br>n = 1 163; RD : 105<br>HER2- | Luminal A<br>Luminal B | 55,8 (611)<br>44,2 (485) | 93,7<br>85,9 | Non spécifié |
| Gnant *et al.*, 2015<br>TransATAC; ABCSG-8<br>n = 1654; RD : 146 | Luminal A<br>Luminal B | 73,4 (1 214)<br>23,6 (390) | 94,6 (93,1 à 95,8)<br>83,0 (78,6 à 86,6) | Non spécifié |
| Gnant *et al.*, 2014<br>ABCSG-8<br>n = 1009; RD : 64 | Luminal A<br>Luminal B | 71,9 (725)<br>28,1 (284) | 95,1 (93,0 à 96,5)<br>87,2 (82,3 à 90,8) | Non spécifié |
| Dowsett *et al.*, 2013<br>TransATAC<br>n = 705; RD : 79 | Luminal A<br>Luminal B | 71,6 (529)<br>23,8 (176) | Non spécifié | Référence<br>**4,78 (2,97 à 7,70); p < 0,001** |
| **N+** | | | | |
| Laenkholm *et al.*, 2018<br>DBCG<br>n = 1 395; RD : 169<br>De 1 à 3 gg; HER2- | Luminal A<br>Luminal B | De 59,4 à 67,3<br>De 32,7 à 40,6 | De 90,6 à 92,1<br>De 60,8 à 81,7 | Référence<br>**1,97 (1,38 à 2,82); p < 0,001** |

[10]. Information obtenue à l'occasion d'une rencontre avec le fabricant, tenue le 11 mai 2017.

| ÉTUDE | SOUS-TYPE MOLÉCULAIRE INTRINSÈQUE | DISTRIBUTION DES PATIENTES **%** (NOMBRE) | SURVIE SANS RÉCIDIVE À DISTANCE* % (IC À 95 %) | RISQUE DE RÉCIDIVE À DISTANCE **RRI** (IC À 95 %) |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| Gnant *et al.*, 2015<br>TransATAC; ABCSG-8<br>n = 521; RD : 80 | 1 gg<br>Luminal A<br>Luminal B | <br>70,9 (227)<br>29,1 (93) | <br>91,6 (86,7 à 94,7)<br>74,7 (64,0 à 82,6) | <br>Référence<br>**3,36 (1,83 à 6,17); p < 0,0001** |
| | 2-3 gg<br>Luminal A<br>Luminal B | <br>66,7 (134)<br>33,3 (67) | <br>83,5 (75,2 à 89,3)<br>61,2 (46,8 à 72,8) | <br>Référence<br>**2,44 (1,36 à 4,39); p < 0,0028** |
| Dowsett *et al.*, 2013<br>TransATAC<br>n = 268; RD : 81 | 1-3 gg<br>Luminal A<br>Luminal B | <br>61,7 (132)<br>32,2 (69) | <br>Non spécifié | <br>Référence<br>**1,98 (1,10 à 3,59); p = 0,02** |

ABCSG : Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC : a*nastrozole, tamoxifen, alone or in combination*; IC : intervalle de confiance; gg : ganglions positifs; n : nombre; RD : récidive à distance; RRI : rapport de risque instantané.
* Pour certaines études, les résultats originaux étaient présentés sous la forme de taux de récidive à distance.
Une conversion de ces résultats en taux de survie sans récidive a été effectuée à des fins de comparaison entre les différentes études.
Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

**En résumé**

**Valeur pronostique de Prosigna[MC]**

Une dizaine d'études ont permis l'évaluation de la valeur pronostique de Prosigna[MC]. Neuf études sur dix ont un lien avec le fournisseur.

En se basant sur ces données, Prosigna[MC] a une valeur pronostique pour évaluer le risque de récidive à distance sur une période de dix ans postdiagnostic chez les patientes ménopausées RO+, HER2- et N0.

De plus, contrairement à Oncotype DX[MC], Prosigna[MC] permet d'identifier les patientes à risque faible de récidive à distance dans une population qui présente un envahissement limité à un ganglion lymphatique.

**Constat**

La valeur pronostique de Prosigna[MC] est apparentée à celle d'Oncotype DX[MC] chez les patientes N0. De plus, Prosigna[MC] possède une valeur pronostique chez les patientes N+.

Appréciation du niveau de preuve global : moyen-élevé (annexe K)

## 4.2 Concordance de la stratification des risques entre les indices ROR et RS

Dowsett (2013) et Alvarado (2015) et leurs collaborateurs ont rapporté que les catégories de risque attribuées par Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] concordent dans 57,9 % et 53,8 % des cas respectivement [Alvarado *et al.*, 2015; Dowsett *et al.*, 2013]. La corrélation entre les résultats des deux tests est faible (coefficient de Spearman de 0,08 et 0,39) (tableau 10).

La majorité des discordances observées seraient dues à des inversions entre des groupes de risque adjacents. Ainsi, dans l'étude de Dowsett et ses collaborateurs, 210 patientes (soit 28,4 % des 739 cas) considérées comme à risque faible par Prosigna[MC] ou Oncotype DX[MC] se sont vues attribuer un risque intermédiaire par l'autre test. De façon similaire, dans l'étude d'Alvarado et ses collaborateurs, 16 patientes sur 52 (30,8 %) ont obtenu des résultats de risque faible avec un

des tests et intermédiaire avec l'autre. Des discordances majeures résultant de l'inversion entre les groupes à risque faible et élevé sont également rapportées dans les deux publications.

**Tableau 10. Concordance dans l'attribution d'une catégorie relativement au risque de récidive à distance par ROR et RS chez les patientes ménopausées, RO+ et N0**

| ÉTUDES | CONCORDANCE % | DISCORDANCE MAJEURE % (NOMBRE) | COEFFICIENT DE CORRÉLATION SPEARMAN (IC À 95 %) |
|---|---|---|---|
| Alvarado *et al.*, 2015 (n = 52) | 53,8 | 9,6 (5) | 0,08 (-0,2 à 0,35) |
| Dowsett *et al.*, 2013 TransATAC (n = 739) | 57,9 | 3,4 (25) | 0,39 (n.d.) |

IC : intervalle de confiance; n.d. : non déterminé.

Le faible nombre de patientes avec récidive pour lesquelles des discordances de résultats ont été notées complexifie l'identification du test qui présente la meilleure exactitude. De plus, le suivi de l'étude d'Alvarado [2015] a été insuffisant pour observer et rapporter les taux de récidive à distance.

**En résumé**

**Concordance et corrélation entre EndoPredict$^{MC}$, Prosigna$^{MC}$ et Oncotype DX$^{MC}$**

La preuve disponible suggère un niveau de concordance faible entre Prosigna$^{MC}$ et Oncotype DX$^{MC}$. Ces tests ne sont pas directement interchangeables.

Le nombre restreint de cas comparés est une limite importante. Il est impossible de statuer à propos du test le plus exact.

## 4.3 Validité analytique de Prosigna$^{MC}$

Une publication originale qui décrit les données d'évaluation concernant la validité analytique de Prosigna$^{MC}$ a été retenue [Nielsen *et al.*, 2014]. L'étude a été réalisée par les concepteurs et fabricants du test.

### Limites de détection

Les limites de détection ont été évaluées à l'aide d'un échantillon d'ARN dilué de façon à obtenir 6 quantités différentes : 0 - 62,5 – 125 – 250 – 500 et 625 ng (nanogrammes). Les résultats du test ont été jugés acceptables dans 100 % des essais réalisés avec 625 ng d'ARN (12 fois sur 12) et 85 % des fois lorsque 62,5 ng étaient utilisés (10 fois sur 12) [Nielsen *et al.*, 2014].

### Tolérance aux interférences

Une évaluation de la différence entre les indices ROR obtenus à la suite d'une microdissection ou non a été employée pour repérer les facteurs qui interfèrent avec le test. Au total, 23 échantillons ont été testés [Nielsen *et al.*, 2014].

Les auteurs rapportent que le sang, les cellules nécrotiques et les cellules de carcinome canalaire *in situ* interfèrent peu avec les résultats de l'analyse. Par opposition, la contamination par des cellules normales peut résulter en une réduction de la valeur de l'indice ROR de 19 unités dans les cas où les échantillons étaient constitués à 95 % de cellules non tumorales. Une modification du sous-type moléculaire intrinsèque a également été observée dans 5 des 23 échantillons.

## Précision et reproductibilité

### *Évaluation à partir à d'échantillons d'ARN*

La précision a été évaluée grâce aux données générées par trois laboratoires. Cinq échantillons d'ARN représentant les trois catégories de risque ont été testés en duplicata sur une période de 18 jours par 2 opérateurs différents par site utilisant 3 lots de réactifs différents (1 opérateur par jour).

En tout, 180 mesures indépendantes ont été générées par site, soit un total de 540 mesures. Les auteurs de l'étude rapportent que les écarts-types sur la mesure du ROR de chacun des échantillons variaient entre 0,55 et 0,76, ce qui représente une variation de moins de 1 % sur l'échelle ROR qui est constituée de valeurs entre 0 et 100.

Une concordance de 100 % a été observée entre les catégories de risque et les sous-types moléculaires intrinsèques mesurés et attendus.

### *Évaluation à partir d'échantillons tissulaires*

La reproductibilité a été évaluée par 43 échantillons de tumeurs mammaires testés à l'aveugle dans trois laboratoires et par différents opérateurs. Les sections ont été examinées par trois pathologistes différents affiliés à chacun des laboratoires. Après une microdissection, l'ARN a été extrait et l'analyse du profil d'expression multigénique par Prosigna$^{MC}$ a été réalisée. Trois lots de réactifs nécessaires à l'extraction d'ARN (un par site) et un seul lot de réactifs nécessaires à l'analyse du profil d'expression multigénique ont servi à l'analyse du profil d'expression. L'ensemble des indices ROR des 43 échantillons couvrait 94 des 100 unités constituant l'échelle ROR. Tous les sous-types moléculaires intrinsèques étaient également représentés parmi les échantillons.

Les résultats obtenus pour 40 échantillons de tissu ont permis d'observer une variabilité de 8,29 unités et un écart-type de 2,9 unités de ROR.

Les auteurs rapportent que les facteurs qui ont contribué le plus à la variabilité des résultats obtenus sont les variations intrinsèques à la section tissulaire, l'examen pathologique et le traitement de l'échantillon (> 90 % de la variabilité). Ils mentionnent que la variabilité moyenne entre les centres contribuait pour moins de 1 % à la variabilité observée. La variance inter et intra-essai a été de 0,51 unité.

La concordance des résultats quant à la catégorie de risque et au sous-type intrinsèque a été évaluée par concordance par paires. Le tableau 11 résume la reproductibilité entre les centres en fonction des différents critères de stratification. Une concordance supérieure à 90 % a été rapportée et aucune patiente N0 n'est passée d'une catégorie de risque faible à élevé, et vice versa, dans le cadre de ce test.

**Tableau 11. Résumé de la concordance du sous-type moléculaire intrinsèque et de la catégorie de risque ROR selon l'atteinte ganglionnaire**

| TYPE DE COMPARAISON | CONCORDANCE PAR PAIRES % (IC À 95 %) | | | CONCORDANCE MOYENNE (%) |
|---|---|---|---|---|
| | Site 1 contre site 2 (n = 40) | Site 1 contre site 3 (n = 41) | Site 2 contre site 3 (n = 40) | |
| Sous-type moléculaire intrinsèque | 96,3 (86,4 à 99,5) | 98,8 (91,0 à 100) | 95 (83,1 à 99,3) | 97 |
| Catégorie de risque ROR N0 | 87,5 (73,2 à 95,8) | 92,7 (80,1 à 98,4) | 90 (76,4 à 97,2) | 90 |
| Catégorie de risque ROR N+ | 90,0 (76,9 à 96,0) | 95,1 (83,9 à 98,7) | 95,0 (83,5 à 98,6) | 93 |

IC : intervalle de confiance
Adapté de Nielsen *et al.*, 2014.

**Contrôle interne de la qualité**

La trousse de Prosigna[MC] inclut des contrôles internes qui permettent d'assurer le contrôle de la qualité du test. Ce dernier utilise l'expression de 8 gènes de référence pour normaliser les niveaux d'expression des 50 gènes employés par l'algorithme de classification.
Il comprend également deux contrôles positifs et deux contrôles négatifs d'amplification:

- Contrôles positifs :
  - Un échantillon constitué d'ARN transcrit *in vitro* pour chacun des 58 gènes testés et dont les quantités respectives sont connues. Le signal des gènes des échantillons-patients sera normalisé par rapport à ce contrôle;
  - Une série de 6 ARN synthétiques ne présentant aucune homologie avec les séquences humaines et dont les concentrations varient entre 0,125 et 128 fM. Ces contrôles ainsi que les sondes de capture et de détection correspondantes sont ajoutés à chaque échantillon afin de déterminer la qualité de la préparation de l'échantillon et du processus d'hybridation.
- Contrôles négatifs :
  - Un contrôle négatif sans matrice;
  - Une série de sondes visant à détecter les contaminations de l'échantillon par de l'ADN génomique. Ces contrôles sont ajoutés aux échantillons de chaque patient.

Le programme informatique utilisé pour analyser les résultats du test constitue également une étape de contrôle de la qualité. L'algorithme du programme a été élaboré de façon que toute déviance de certaines valeurs attendues mène à un échec automatique de l'analyse.

**Contrôle externe de la qualité**

Aucun contrôle de qualité externe n'a été recensé auprès d'organisations qui offrent des épreuves de compétence (*proficiency testing*) comme le College of American Pathologists (CAP).

**En résumé**

**Validité analytique de Prosigna[MC]**

La performance analytique de Prosigna[MC] et ses limites techniques ont été tirés d'une publication réalisée par les concepteurs du test [Nielsen *et al.*, 2014]. Les résultats montrent une validité analytique appropriée qui n'a pas été confirmée par des études indépendantes.

**Constats**

La validité analytique d'EndoPredict[MC] semble adéquate.

Appréciation du niveau de preuve global : moyen (annexe K)

# 5 ASPECTS ÉCONOMIQUES

Trois publications ont été repérées, qui ont apprécié le rapport coût-efficacité d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC], soit un rapport d'évaluation des technologies de la santé albertain [Bubela *et al.*, 2017], une étude allemande [Blank *et al.*, 2015] et un rapport de faisabilité de l'étude OPTIMA du National Institute for Health Research (NIHR) au Royaume-Uni [Stein *et al.*, 2016]. Seule l'évaluation économique du rapport albertain a été retenue, puisqu'elle permet une comparaison avec Oncotype DX[MC], test actuellement remboursé au Québec.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les coûts, les bénéfices et le rapport coût-efficacité de la chimiothérapie adjuvante guidée par Prosigna[MC] comparativement au traitement guidé par Oncotype DX[MC] ou à la chimiothérapie adjuvante sans test génomique préalable [Bubela *et al.*, 2017]. La population de l'analyse, réalisée selon la perspective du système de soins de santé de l'Alberta, a inclus une cohorte hypothétique de patientes âgées de 55 ans, atteintes d'un cancer du sein invasif précoce RO+ et RP+, HER2- et N0 et candidates à une chimiothérapie adjuvante. La cohorte a été suivie sur un horizon temporel à vie à l'aide d'un modèle de Markov. Les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2015. Un taux d'actualisation de 5 % a été appliqué aux coûts et aux bénéfices.

La stratification des patientes par groupes de risque (faible, intermédiaire ou élevé) pour chacun des tests multigéniques, ou selon la décision clinique le cas échéant, est basée sur les résultats de l'étude pilote (n = 40) incluse dans le rapport [Bubela *et al.*, 2017]. Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] classifient 52,5 % et 50 % des patientes dans la catégorie à faible risque, respectivement. Prosigna[MC] assigne 22,5 % (9/40) des patientes à la catégorie de risque intermédiaire et 25 % (10/40) à la catégorie de risque élevé. Pour Oncotype DX[MC], ces proportions sont de 40 % (16/40) (risque intermédiaire) et de 10 % (4/40) (risque élevé). La probabilité de recevoir une chimiothérapie adjuvante pour chacun des groupes était la même avec Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] : 5 % pour le groupe à faible risque, 33 % pour le groupe à risque intermédiaire et 100 % pour le groupe à risque élevé. Pour les patientes non testées, cette probabilité (48,9 %) était basée sur une publication antérieure [Paulden *et al.*, 2013]. Le modèle économique a considéré qu'une proportion des patientes (17 %) avait subi de la toxicité associée à la chimiothérapie, qui a requis une hospitalisation. L'incertitude liée aux paramètres du modèle économique a été prise en considération par des analyses de sensibilité.

Comparativement à ce qui a été observé avec Oncotype DX[MC], le choix d'administrer une chimiothérapie adjuvante guidée par Prosigna[MC] entraînerait une diminution de 1,24 M$ pour 1 000 patientes, calculé sur toute la durée de leur vie (14,58 M$ vs 15,82 M$). Étant donné que Prosigna[MC] identifie plus de patientes à haut risque qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante (10/40 vs 4/40 pour Oncotype DX[MC]), il entraînerait une augmentation de QALY en comparaison avec Oncotype DX[MC] (36,29 QALY pour 1 000 patientes). Ainsi, selon les auteurs, en supposant que la réponse clinique des patientes du groupe à haut risque déterminée par Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] serait la même, Prosigna[MC] serait la stratégie dominante par rapport à Oncotype DX[MC]. Le ratio coût-efficacité incrémental pour Prosigna[MC] par rapport à l'absence de test a été évalué à 8 435 $ par QALY. Par ailleurs, une analyse probabiliste[11] qui

[11]. Analyse de Monte Carlo sur 15 000 simulations.

tient compte de l'incertitude[12] liée aux paramètres du modèle économique montre que la probabilité que Prosigna[MC] soit la stratégie dominante est d'environ 70 %, et ce, autant pour des seuils de propension à payer établis à 20 000 $ et à 50 000 $ qu'à 100 000 $ par QALY.

[12]. Des incertitudes ont été reconnues par les auteurs, notamment quant à la proportion de patientes attribuée à chacun des groupes de risque, la proportion de patientes recevant la chimiothérapie dans chaque groupe de risque et la proportion de patientes dans chaque groupe de risque chez qui une récidive à distance s'est produite à 10 ans, qu'elles aient ou non reçu une chimiothérapie.

# 6 RECOMMANDATIONS DE GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE ET DE RAPPORTS D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES

## 6.1 Guides de pratique clinique

L'évolution des données probantes à travers le temps a permis une intégration progressive des recommandations visant EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] dans les guides de pratique clinique publiés par plusieurs associations professionnelles et les consensus d'experts (figure 2).

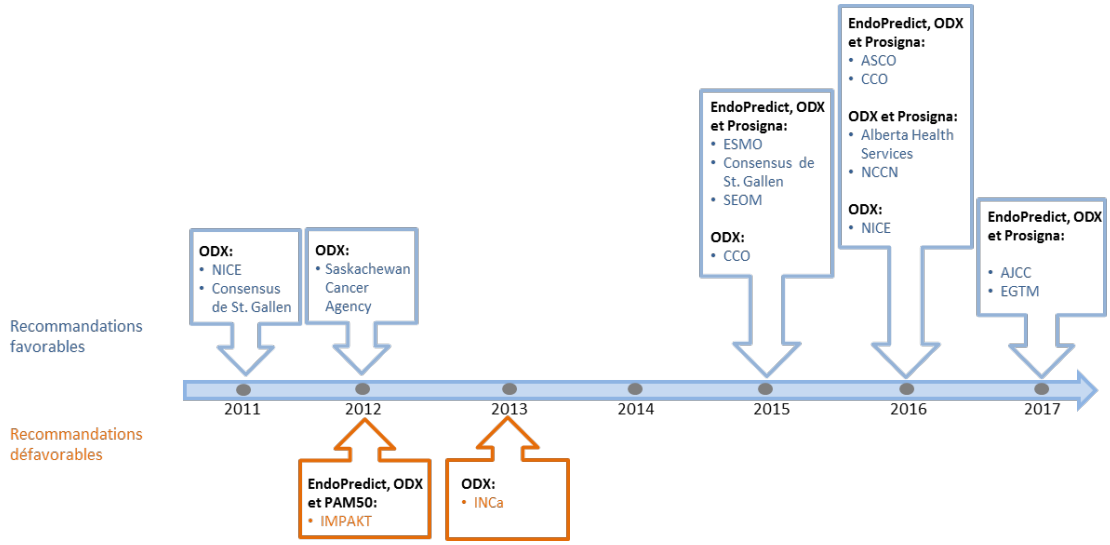



**Figure 2. Recommandations des organisations savantes visant l'utilisation d'EndoPredict[MC], d'Oncotype DX[MC] et de Prosigna[MC]**

AJCC : American Joint Commission of Cancer; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CCO : Cancer Care Ontario; EGTM : European Group on Tumor Markers; ESMO : European Society for Medical Oncology; IMPAKT : Improving Care and Knowledge through Translational Research; INCa : Institut national du cancer; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; SEOM : Spanish Society for Medical Oncology

Seulement les recommandations publiées à partir de 2015 sont répertoriées dans cette section. Les recommandations sont transcrites intégralement à l'annexe G. Les niveaux de preuve pour chacune des organisations sont rapportés dans l'annexe H.

De façon générale, l'ensemble des recommandations mentionnent que le clinicien peut choisir d'avoir recours à ces tests s'il le juge pertinent, en particulier lorsqu'une chimiothérapie adjuvante est envisagée ou lorsqu'il persiste une incertitude quant à la pertinence de ce traitement. La campagne Choisir avec soin rapporte que ces tests peuvent être utiles chez les patientes atteintes d'un cancer RH+ de bas stade, mais qu'ils ne devraient pas être utilisés de routine. De plus, il est spécifié que ce type de test ne devrait pas être utilisé si le résultat obtenu ne change pas le choix du traitement prévu.

Selon les recommandations de l'European Group on Tumor Markers (EGTM), les tests EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] peuvent être utilisés pour déterminer le pronostic et soutenir la décision thérapeutique chez les patientes RO+, HER2-, N0 ou N+ (1 à 3 ganglions atteints). Pour EndoPredict[MC] et Prosigna[MC], les résultats doivent être interprétés en combinant les facteurs de risque cliniques et anatomopathologiques reconnus [Duffy *et al.*, 2017].

Le National Comprehensive Cancer Network recommande aux cliniciens de considérer l'utilisation d'Oncotype DX[MC] en présence d'une tumeur RO+, HER2-, T1-T3, > 0,5 cm, pN0 ou pN1mi (métastase du ganglion axillaire ≤ 2 mm) ou encore pour certaines patientes avec 1 à 3 ganglions ipsilatéraux atteints [NCCN, 2017]. Il est également spécifié que d'autres profils d'expression multigénique peuvent être employés, même si leur validité prédictive par rapport à l'efficacité du traitement n'a pas été prouvée. La revue de littérature rapportée cible notamment Oncotype DX[MC] et Prosigna[MC].

La majorité des panelistes membres de la Conférence de consensus de St-Gall estiment que les profils d'expression multigénique ne sont pas nécessaires dans les cas des tumeurs pT1a-b, pN0, RO+, HER2- et Ki67 bas et des cancers précoces de bas grade. En dehors de ce groupe à faible risque, ces tests apporteraient une information utile sur le pronostic et le risque de récidive dans le cas des tumeurs précoces RO+, HER2- et pN0 [Gnant *et al.*, 2017].

Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) indiquent que les tests EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] peuvent être utilisés pour guider la décision d'offrir aux patientes une chimiothérapie adjuvante dans les cas de tumeurs RO+, HER2- et N0 [Harris *et al.*, 2016]. L'ASCO recommande de ne pas utiliser ces tests chez les patientes HER2+ ou N+. Une mise à jour de son guide de pratique clinique après la publication de l'étude MINDACT sur le test MammaPrint[MC], test qui n'est pas inclus dans le présent rapport, conclut qu'aucun profil d'expression multigénique disponible n'est parfait et que des améliorations sont nécessaires pour réduire le risque de récidive et éviter le surtraitement. L'ASCO conclut également qu'aucune preuve n'appuie la prescription de plus d'un test par patiente [Krop *et al.*, 2017]. Pour l'European Society for Medical Oncology (ESMO), les tests EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] peuvent être utilisés, lorsque disponibles, dans les cas d'incertitude sur l'indication de la chimiothérapie adjuvante et après considération des autres tests disponibles [Senkus *et al.*, 2015].

Au Canada, les recommandations de l'Action Cancer Ontario [Chang *et al*., 2016] mentionnent que les cliniciens peuvent proposer ces tests pour appuyer leur décision d'offrir la chimiothérapie adjuvante aux candidates potentielles N0. Chez certaines patientes N1a (1 à 3 ganglions atteints), les cliniciens peuvent décider de ne pas prescrire la chimiothérapie en présence d'un risque de récidive faible tel qu'évalué par Oncotype[MC] et Prosigna[MC], dans la mesure où il est appuyé par les autres critères cliniques, pathologiques ou propres aux patientes.

L'Alberta Health Services a publié un guide de pratique concernant l'utilisation des tests d'analyse d'expression multigénique. Des recommandations relatives à l'utilisation d'Oncotype DX[MC] et de Prosigna[MC] y sont définies. Il est nécessaire de remplir un formulaire d'approbation pour toute demande d'utilisation d'Oncotype DX[MC]. Par ailleurs, aucun formulaire d'approbation n'est nécessaire pour Prosigna[MC].

Dans la huitième édition de la classification TNM, l'American Joint Commission of Cancer (AJCC) introduit des changements à la stadification selon le résultat des profils d'expression multigénique. Lorsque le score obtenu indique un faible risque de récidive à distance, les

tumeurs sont classées T1a-T1b N0 M0, quelle que soit leur taille. Comme l'AJCC estime que ces tests sont indiqués en présence des tumeurs T1 et T2, cela veut dire que les tumeurs T2 sont classées T1 si le profil multigénique indique un risque faible [Giuliano *et al.*, 2017] (annexe I).

Finalement, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dans une mise à jour de 2016 d'un guide de pratique clinique publié en 2013, recommandait qu'Oncotype DX[MC] soit offert aux patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RO+, HER2- et N0 dont le risque de récidive à distance était jugé intermédiaire. Dans un document mis en ligne pour consultation en début d'année 2018, le NICE a d'abord proposé de retirer la recommandation de se servir de l'Oncotype DX[MC] afin de guider la décision de chimiothérapie adjuvante chez les patientes à risque intermédiaire et de ne pas recommander l'utilisation de Prosigna[MC] et d'EndoPredict[MC]. L'absence de démonstration de l'utilité clinique de ces tests et l'incertitude quant aux coûts-avantages réels avaient motivée leur décision.

Dans le deuxième document mis en ligne en avril 2018, le NICE recommande l'utilisation d'Oncotype DX[MC], d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] chez les patientes à risque intermédiaire comme outil d'aide à la décision à propos de la chimiothérapie adjuvante. Cette dernière recommandation est accompagnée d'une obligation pour les cliniciens et les fournisseurs de colliger des données en contexte réel de soins. MammaPrint[MC] et IHC4[MC] ne sont toujours pas recommandés. L'avis final devrait être publié en septembre 2018.

## 6.2 Rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS)

Trois rapports d'évaluation des technologies de la santé ont été repérés. Toutefois, seuls les résultats et conclusions concernant les tests inclus dans la présente évaluation sont présentés dans cette section et dans le tableau 12.

En 2017, la Blue Cross Blue Shield of Kansas (BCBSK) aux États-Unis a publié un état des connaissances dont l'objectif était de déterminer si les différents tests d'évaluation du risque de récidive du cancer du sein (Breast Cancer Index[MC], EndoPredict[MC], Oncotype DX[MC], MammaPrint[MC] et Prosigna[MC]) pouvaient servir d'outils d'aide à la décision au regard de l'approche thérapeutique [BCBSK, 2017]. Les auteurs concluent que les résultats d'EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] conduisent à une amélioration nette de l'état de santé chez les patientes N0. Les données sont toutefois insuffisantes pour conclure de même chez les femmes dont le cancer est classifié N+.

En Australie, HealthPACT[13] (Health Policy Advisory Committee on Technology) a publié un avis d'évaluation sur la pertinence d'assurer le financement public des GEP. Le rapport conclut que l'utilité clinique de ces tests n'est pas démontrée. Selon les auteurs, la preuve n'est pas suffisante pour recommander une couverture publique de ces tests, et une réévaluation est recommandée 36 mois plus tard [Milverton *et al.*, 2016]. L'avis s'appuie principalement sur trois revues, dont une est une revue systématique, publiées entre 2013 et 2015 [Berse et Lynch, 2015; Engelhardt *et al.*, 2014; Arpino *et al.*, 2013].

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), l'agence belge d'évaluation des technologies, a publié en 2015 une revue de revues. Aucune revue systématique n'a été repérée concernant EndoPredict[MC]. Quant à Prosigna[MC], le rapport conclut que la preuve est limitée autant pour la validité que pour l'utilité cliniques. La réalisation d'un projet pilote est suggérée, ainsi que l'attente des résultats des études en cours [San Miguel *et al.*, 2015b].

[13]. Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT) : ce comité inclut des représentants des départements de santé de tous les États et territoires australiens, des gouvernements de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et du MSAC.

**Tableau 12. Rapports d'évaluation : constats et recommandations**

| ORGANISATIONS | TYPE D'ÉVALUATION | CRITÈRES ÉVALUÉS | CONSTATS | RECOMMANDATIONS |
|---|---|---|---|---|
| Blue Cross Blue Shield of Kansas<br>É.-U.<br>[BCBSK, 2017] | État des connaissances | Validité clinique | N0<br>• EndoPredict$^{MC}$ : 3 études, niveau de preuve modéré<br>• Prosigna$^{MC}$ : 2 études, niveau de preuve modérée<br>N+ : aucune étude | N0 : les données sont suffisantes pour établir que les résultats d'EndoPredict$^{MC}$, d'Oncotype DX$^{MC}$ et de Prosigna$^{MC}$ conduisent à une amélioration nette de l'état de santé.<br>N+ : les données sont insuffisantes pour établir que les résultats d'EndoPredict$^{MC}$, d'Oncotype DX$^{MC}$ et de Prosigna$^{MC}$ conduisent à une amélioration nette de l'état de santé. |
| | | Utilité clinique | • Aucune étude | |
| HealthPACT<br>Australie<br>[Milverton *et al.*, 2016] | Mise à jour d'un *Technology Brief* réalisée en 2012 | Efficacité<br>Innocuité | • Niveau de preuve faible<br>• Utilité clinique non démontrée. | L'investissement public dans ces tests n'est pas recommandé, et ce, tant que l'utilité clinique n'aura pas été démontrée. Une réévaluation 36 mois plus tard est proposée. |
| Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)<br>Belgique<br>[San Miguel *et al.*, 2015a; San Miguel *et al.*, 2015b] | Évaluation rapide<br>Revue de revues | Validité clinique<br>Utilité clinique<br>Coût-efficacité<br>Impact budgétaire | EndoPredict$^{MC}$ : aucune revue systématique<br>Prosigna$^{MC}$ : preuves limitées à la validité clinique (pronostique)<br>• Très peu de données soutiennent une utilité clinique.<br>• Les évaluations économiques sont globalement favorables à l'utilisation de ces tests. | • Limiter l'utilisation aux patientes dont le risque de récidive est jugé indéterminé lorsque stratifié avec les méthodes traditionnelles.<br>• Financer une étude pilote évaluant l'usage de ces tests.<br>• Réévaluer les tests après la publication des résultats de certaines ECR en cours (MINDACT [MammaPrint$^{MC}$], GERICO11 [Genomic Grade$^{MC}$], TAILORX [Oncotype DX$^{MC}$]). |

É.-U. : États-Unis; N0 : aucun envahissement des ganglions lymphatiques; N+ : un ou plusieurs ganglions lymphatiques envahis par des cellules tumorales.

## 6.3 Évaluations en phase de production

La Haute Autorité de Santé (HAS), en France, procède actuellement à l'évaluation des analyses de profils d'expression multigéniques guidant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans les cas de cancer du sein précoce. L'évaluation proposée devrait inclure la preuve relative à la validité (valeur prédictive) et l'utilité clinique et prendrait en considération les conditions de réalisation (phase préanalytique), les compétences professionnelles requises (phase analytique et postanalytique) et les aspects juridiques entourant l'accès à ces tests.

En Australie, le Medical Services Advisory Committee (MSAC) procède également à une évaluation de l'efficacité, de l'innocuité, de la validité analytique et du coût-efficacité d'EndoPredict$^{MC}$ dans la perspective d'une utilisation potentielle dans une population de femmes RO+ et HER2- qui présentent ou non un envahissement ganglionnaire [Milverton *et al.*, 2016].

# 7 DISCUSSION

La chimiothérapie adjuvante est administrée aux femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce pour diminuer le risque de récidive à distance. En 1997, l'étude NSABP B-20 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project a montré que les femmes atteintes de cancer du sein (N0, RO+) qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante (cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile, CMF) et du tamoxifène ont eu un taux de survie sans récidive à 5 ans de 89 % [Fisher *et al.*, 1997]. Par contre, en 2004, l'étude NSABP B-14 a montré que la majorité (78 %) des patientes traitées seulement avec le tamoxifène, et sans chimiothérapie adjuvante, n'ont pas développé de récidive dans les 15 années suivant la chirurgie [Fisher *et al.*, 2004]. Une meilleure connaissance du risque de récidive à distance permettrait de cibler les patientes qui pourraient bénéficier réellement de la chimiothérapie et d'éviter les effets secondaires qui y sont associés à des patientes à faible risque de récidive pour lesquelles les avantages sont limités ou nuls.

Traditionnellement, la décision d'ajouter un traitement adjuvant dans les cas de cancer du sein à un stade précoce reposait uniquement sur des facteurs pronostiques clinico-pathologiques tels que l'âge, la taille et le grade de la tumeur ainsi que le statut ganglionnaire, et sur deux biomarqueurs tels les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RO, RP) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) [Goldhirsch *et al.*, 2009]. Toutefois, pour certaines patientes, ces critères sont insuffisants pour évaluer le risque de récidive à distance et anticiper les avantages associés au recours à une chimiothérapie adjuvante.

Les tests de profilage d'expression multigénique ont été développés dans le but d'évaluer le risque de récidive à distance chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, de façon à offrir la chimiothérapie adjuvante à celles qui peuvent en tirer des avantages potentiels. L'adoption de ces tests nécessite une validation rigoureuse de leur performance analytique, y inclus de leur précision, leur fiabilité et leur reproductibilité. La validité et l'utilité cliniques devraient être clairement démontrées dans le contexte d'une décision thérapeutique spécifique et vérifiées dans des études cliniques indépendantes

Oncotype DX$^{MC}$, un des premiers tests d'analyse d'expression multigénique disponibles, a rapidement été intégré à la pratique de certains cliniciens au Québec. L'analyse rétrospective d'échantillons des études NSABP B-14 et B-20 a montré que le résultat d'Oncotype DX$^{MC}$ a permis de prédire la récidive, indépendamment de l'âge des patientes et de la taille de la tumeur [Tang *et al.*, 2011]. Considéré comme un test maison, ce test n'a jamais été évalué par Santé Canada et la Food and Drug Administration. Jusqu'à tout récemment, son impact sur le taux de récidive et la survie globale des patientes n'avait été démontré par aucune étude *randomisée*.

Malgré la faiblesse des preuves disponibles, une utilisation croissante du test a été observée dans les dernières années à la suite de recommandations et guides de pratique. Plusieurs organisations se sont prononcées en faveur de l'utilisation du test, notamment le NCCN, le comité d'experts de la Conférence internationale de Saint-Gall, le NICE, l'ASCO, l'ESMO et l'EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) Working Group (EWG).

La Direction québécoise de cancérologie a établi en 2012, en collaboration avec des experts du domaine clinique, des conditions générales permettant d'encadrer l'utilisation d'Oncotype DX$^{MC}$.

En 2016, à la suite de la demande de la DGC d'évaluer l'utilité du test et de mettre à jour le cadre de référence, l'INESSS a conclu qu'Oncotype DX$^{MC}$ est un outil pronostique et prédictif de

l'avantage d'ajouter une chimiothérapie adjuvante au traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, HER2-, RO+ traitées par hormonothérapie (HT). Il est souligné que le niveau de preuve associé à la valeur prédictive du test demeure toutefois faible en raison des limites méthodologiques des études disponibles. De plus, le rapport a conclu qu'il n'y avait aucune preuve indiquant que les changements de décision par rapport au traitement (retrait ou ajout d'une chimiothérapie) induits par le résultat d'Oncotype DX[MC] améliorent les résultats de survie à long terme (utilité clinique), notamment la survie globale et la survie sans récidive à distance.

Récemment, certaines organisations professionnelles ont intégré dans leurs recommandations pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein les tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC], des tests d'analyse d'expression multigénique de deuxième génération. Dans ce contexte, le MSSS a mandaté l'INESSS afin d'évaluer l'utilité clinique ainsi que la validité clinique et analytique des tests EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] comparativement à celles d'Oncotype DX[MC].

## 7.1 Utilité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC]

Aucune étude prospective n'a démontré l'impact d'EndoPredict[MC] ou de Prosigna[MC] sur le devenir clinique de la patiente, notamment en termes de survie globale et de survie sans progression. L'étude OPTIMA (Prosigna[MC]), dont les résultats sont prévus pour septembre 2023, devrait nous informer sur l'utilité clinique de ces tests chez les patientes N0 et N+ pré et postménopausées.

## 7.2 Validité clinique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC]

La valeur pronostique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] a été évaluée dans quelques études prospectives-rétrospectives *randomisées* ou observationnelles de patientes RO+, HER- et N0. Dans la majorité des études retenues, les femmes étaient ménopausées. Les résultats suggèrent qu'EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] permettraient de déterminer quelles patientes atteintes d'un cancer du sein (RO+, HER2- et N0) ont un faible risque de récidive à distance sur dix ans. De plus, le taux de récidive dans ce groupe de femmes serait similaire à celui observé pour la même catégorie évaluée par Oncotype DX[MC]. Les taux de survie sans récidive à distance associés aux différentes catégories de risque ne montrent pas la supériorité d'un test par rapport à l'autre. Les données limitées suggèrent qu'EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] ajoutent une information supplémentaire à l'information clinique pour les patientes N0.

Chez les patientes avec ganglions lymphatiques positifs (N+), la valeur pronostique des deux tests n'est pas établie. Le faible nombre d'études disponibles ne permet pas de caractériser le groupe chez qui ces tests pourraient s'avérer performants. Selon les données recensées, EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] n'ajouteraient pas plus d'information pronostique à l'information clinique déjà connue des cliniciens. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la performance des tests en fonction du niveau d'envahissement ganglionnaire.

Les études qui comparent les résultats des différents tests sur la même population montrent une discordance des résultats dans 28 à 35 % des cas lors d'une comparaison entre EndoPredict[MC] et Oncotype DX[MC] et de 42 à 46 % entre Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC]. Le nombre restreint de patientes, de récidives à distance et, dans certains cas, l'absence de suivi, n'ont pas permis de déterminer lequel de ces tests produit les résultats les plus fiables pour évaluer le risque de récidive à distance. Ces observations soulèvent un doute important concernant la validité clinique réelle de l'ensemble de ces tests. Des données supplémentaires sont nécessaires pour

évaluer l'ampleur exacte de la discordance entre les tests et l'impact clinique sur la survie des patientes.

Il est à noter que la capacité d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] à prédire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante n'a pas été démontrée. La capacité à repérer les patientes qui répondraient favorablement à la chimiothérapie représente la valeur principale de ces tests. L'évaluation de la valeur prédictive d'Oncotype DX[MC] a été jugée faible par différentes organisations indépendantes [Chang *et al.*, 2016 (CCO); EGAPP, 2016; INESSS, 2016; San Miguel *et al.*, 2015b, (KCE); INCa, 2013]. Le NICE rapporte certaines preuves suggérant une valeur prédictive pour Oncotype DX[MC], mais il souligne la faiblesse de la preuve et les résultats d'interaction parfois non significatifs entre la catégorie de risque et le traitement de chimiothérapie après l'ajustement par certains facteurs clinico-pathologiques.

## 7.3 Validité analytique

Quelques publications ont été faites, réalisées par les fabricants de ces tests à l'aide d'un nombre limité d'échantillons. Des études indépendantes qui impliqueraient la collecte d'un nombre plus important d'échantillons sont nécessaires afin de confirmer la validité analytique d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC].

Aucun programme externe de contrôle de la qualité par une organisation reconnue n'a été trouvé.

## 7.4 Limites et biais des études

La transférabilité des résultats des études disponibles concernant EndoPredict[MC] et Prosigna[MC] dans le contexte clinique québécois pourrait s'avérer difficile. En effet, les études retenues ne permettent pas de déterminer la valeur ajoutée de ces tests par rapport aux critères cliniques et histopathologiques et au regard de la pratique clinique existante. De plus, aucune donnée de validation clinique n'a été repérée chez les populations de femmes préménopausées et chez les hommes pour EndoPredict[MC] et Prosigna[MC]. Selon les experts consultés, les femmes préménopausées représenteraient environ 25 % de la clientèle des tests Oncotype DX[MC] actuellement prescrits au Québec.

Plusieurs biais potentiels font que les résultats rapportés doivent être interprétés avec prudence. Les études retenues sont basées sur l'utilisation d'échantillons résiduels provenant d'études précédentes. La chimiothérapie adjuvante n'ayant pas été offerte dans les études cliniques initiales, les cohortes peuvent avoir été constituées de patientes à pronostic favorable. À la suite de leur utilisation dans un nombre croissant d'études, une attrition du nombre d'échantillons disponibles causée par l'épuisement des échantillons de certaines tumeurs probablement moins volumineuses est notée. Le nombre de patientes dont les échantillons ont été analysés est faible dans quelques études, particulièrement lors de l'analyse de certaines sous-populations. Enfin, la présence d'un lien d'intérêts entre les auteurs de la quasi-totalité des publications et l'un ou l'autre des fabricants de tests indique également la possibilité de conflits d'intérêts et biais dans l'interprétation des résultats.

D'un point de vue technique, certains écarts relatifs aux protocoles établis par les fournisseurs ont été notés afin d'adapter la technique aux types d'échantillons disponibles. Cela a été observé dans le cas des études d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC] qui ont utilisé les échantillons de l'étude

ATAC, préalablement microdisséqués et extraits par Genomic Health[MC] Inc. selon le protocole validé spécifiquement pour Oncotype DX[MC]. Ces écarts pourraient avoir une incidence sur les résultats obtenus et l'évaluation comparative de la performance des tests.

## 7.5 Incertitudes économiques

Trois publications économiques ont évalué l'efficience de Prosigna[MC] et d'EndoPredict[MC]. Seule l'étude économique du rapport albertain de Bubela et de ses collaborateurs portant sur Prosigna[MC] a été retenue, notamment parce qu'elle permet une comparaison directe avec Oncotype DX[MC]. Selon cette étude, Prosigna[MC] serait une stratégie dominante par rapport à Oncotype DX[MC]. Ainsi, le remplacement d'Oncotype DX[MC] par Prosigna[MC] pourrait générer davantage de résultats de santé à moindre coût. Néanmoins, bien que cette étude présente l'avantage d'avoir été réalisée dans un contexte canadien, ce qui favorise la transférabilité des résultats au Québec, des limites ont été répertoriées. En effet, des incertitudes demeurent quant aux avantages différentiels entre Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] – la proportion de patientes attribuée à chacun des groupes de risque, la proportion de patientes recevant la chimiothérapie dans chaque groupe de risque et la proportion de patientes dans chaque groupe de risque chez qui une récidive à distance s'est produite à 10 ans, qu'elles aient reçu ou non une chimiothérapie.
Les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur l'efficience des GEP relativement à la stratification du risque de récidive à distance chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Cela a aussi été soulevé par le NICE dans une récente publication préliminaire [Paulden *et al.*, 2013].

# Délibérations

Les constats issus de la revue de la littérature ont fait l'objet d'échanges avec le comité consultatif et le CEPO, puis avec les membres du Comité scientifique des analyses de biologie médicale. Ces échanges ont mis en évidence les limites des données qui appuient l'utilité et la validité cliniques d'EndoPredict[MC] et de Prosigna[MC]. Bien qu'il n'y ait pas de données concernant l'impact de ces tests sur la décision de traiter et sur le devenir clinique des patientes en termes de mortalité, il a été rapporté que ces résultats ajoutent de l'information aux facteurs clinico-pathologiques pour prendre une décision éclairée sur le choix de donner une chimiothérapie adjuvante ou pas.

Certains experts soulignent que le financement des études par l'industrie peut causer des biais potentiels. Depuis l'implantation de ces tests, des études indépendantes auraient sans doute été possibles. Par contre, d'autres soulignent le fait que l'industrie est souvent partie prenante du développement de nouvelles technologies, peu importe le secteur d'activité. Ils indiquent que ce biais doit être examiné, mais qu'une fois mentionné il est difficile d'en évaluer l'impact et que la participation de l'industrie ne devrait pas être un frein à la reconnaissance des données présentées.

Ils ont également soulevé certaines préoccupations qui dépassent le cadre de cette analyse, notamment quant à la validité clinique et analytique d'Oncotype DX[MC] et à la valeur ajoutée de ce test en contexte réel de soins, et ce, même s'il est disponible depuis 2010 au Québec. Bien que son utilisation soit répandue dans la pratique clinique, les experts ont signifié leur malaise lorsqu'il s'agit de comparer ces deux nouveaux tests à Oncotype DX[MC] et l'impossibilité de conclure à la supériorité de l'un ou l'autre des tests. Certains experts ont souligné qu'il était un

peu atypique que le comparateur sur lequel s'appuie la décision d'introduire ou non les deux nouveaux profils d'expression génique n'ait pas lui-même fait l'objet d'une évaluation formelle des différents critères, notamment en ce qui concerne l'utilité clinique du test.

Il a été mentionné qu'il existe des écarts de pratique assez importants en ce qui concerne l'emploi de ces tests au Québec, certains s'en servant plus systématiquement que d'autres. L'analyse des données d'utilisation d'Oncotype DX[MC], accessible depuis un certain temps déjà au Québec, permettrait d'avoir un portrait de cette utilisation. Les experts soulignent le défi de réunir ces données en raison de l'absence de banque de données provinciale sur le sujet. De plus, certains experts ont souligné que cette évaluation ne devrait pas être restreinte à ces deux modalités diagnostiques (MammaPrint[MC], IHC4[MC]).

L'INESSS (2016) et, plus récemment, le NICE (2018), ont souligné l'absence de démonstration directe de l'utilité clinique d'Oncotype DX[MC] au-delà de la valeur pronostique. Cette lacune persistante a d'ailleurs incité le NICE à proposer une modification de sa recommandation précédente, publiée en 2013, qui appuyait le choix des cliniciens quant à l'utilisation d'Oncotype DX[MC] pour les patientes à risque intermédiaire. L'organisme recommandait de ne plus utiliser l'ensemble des tests d'analyse d'expression multigénique pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie adjuvante jusqu'à ce que la démonstration soit faite du bénéfice clinique pour les patientes. Par ailleurs, les auteurs rapportaient que le coût-avantage associé à l'intégration de ces tests dans la pratique usuelle est hautement incertain. Par contre, suivant une consultation, une nouvelle publication laisse croire que ces mêmes auteurs ont révisé leur intention de ne plus recommander ces tests, et cela malgré l'absence de nouvelles données. EndoPredict[MC], Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] seraient recommandés pour certaines indications précises (chez les patientes avec un risque intermédiaire) avec la recommandation de colliger des données en contexte réel de soins pour en préciser l'utilité. MammaPrint[MC] et IHC4[MC] ne seraient toujours pas recommandés. La recommandation officielle est attendue pour septembre 2018.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces tests. L'étude TAILORx, publiée au mois de juin 2018, qui repose sur une cohorte de 10 273 patientes RO+, HER2-N0, ménopausées ou non, a permis d'apporter quelques éléments supplémentaires concernant l'utilité clinique d'Oncotype DX[MC] en termes de survie et de récidive [Sparano *et al.*, 2018]. Les auteurs ont montré que l'ajout d'une chimiothérapie à une hormonothérapie n'a apporté aucun avantage supplémentaire en termes de survie et de contrôle de la récidive (locale et à distance) chez la population en intention de traitement avec un résultat intermédiaire (RS contenu entre 11 et 25). Au contraire, chez une population de 50 ans et moins, l'ajout de la chimiothérapie pourrait améliorer le contrôle de la récidive de manière statistiquement significative. Ces résultats permettraient de limiter l'administration de chimiothérapie adjuvante à un plus petit nombre de patientes. De plus, la majorité des études comparent les patientes du groupe à risque élevé (EndoPredict[MC], Prosigna[MC]) aux patientes à risque non faible qui regroupe les risques intermédiaire et élevé (Oncotype DX[MC]). À la lumière des résultats de TAILORx, de nouvelles analyses devraient considérer le groupe à faible risque avec minimalement une portion du groupe intermédiaire comme comparateur, soit les deux groupes à qui la chimiothérapie n'apporte aucun avantage.

L'étude RxPONDER, dont la fin est prévue pour février 2022, devrait donner de l'information sur les patientes N+. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie sans maladie et la survie globale des patientes suivant leur stratification dans différents groupes. Bien que le plan ne semble pas

optimal pour bien démontrer l'utilité clinique, ces résultats pourraient bonifier la preuve disponible pour juger de la pertinence de ce test dans le système de santé québécois.

Ainsi, considérant[14] :

- qu'aucune donnée n'est disponible pour statuer sur l'utilité clinique et la valeur prédictive d'EndoPredict$^{MC}$ et de Prosigna$^{MC}$;
- qu'il y a une discordance entre les résultats d'EndoPredict$^{MC}$, de Prosigna$^{MC}$ et d'Oncotype DX$^{MC}$ pour une même patiente et qu'il est impossible de déterminer lequel ou lesquels de ces tests offrent le résultat le plus fiable pour évaluer le risque de récidive à distance;
- que des études supplémentaires permettant d'avoir une appréciation plus juste de la valeur ajoutée de ces tests dans la prise de décision clinique sont en cours;
- que la synthèse des études disponibles sur la valeur clinique des nouveaux tests EndoPredict$^{MC}$ et Prosigna$^{MC}$ a mis en lumière les incertitudes qui subsistent quant à celle du comparateur, Oncotype DX$^{MC}$.

## Recommandation

L'INESSS recommande que les tests EndoPredict$^{MC}$ et Prosigna$^{MC}$ ne soient pas inclus dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale.

Une réévaluation pourra être faite à la suite de la publication de nouvelles données.

### Mise en garde

Bien que l'usage d'Oncotype DX$^{MC}$ soit largement répandu, ce dernier n'a jamais fait l'objet d'une évaluation robuste concernant son utilité clinique et n'a jamais été évalué par un organisme réglementaire.

Les meilleures stratégies permettant de stratifier le pronostic de patientes atteintes de cancer du sein (RH+, HER2-, N0 ou N+), d'évaluer le risque de récidive à distance et de déterminer la nécessité ou non de donner une chimiothérapie restent empreintes d'incertitudes.

[14]. L'ensemble des constats et des recommandations ont fait l'objet d'une approbation unanime par le comité consultatif et le Comité scientifique des analyses de biologie médicale, sauf pour le premier constat qui précise que les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilité clinique des deux tests. Un membre du comité consultatif (sur un total de cinq) a été en désaccord avec cette affirmation. La divergence d'opinions portait sur la reconnaissance de l'utilité clinique.

# ANNEXE A

## Proposition de critères d'utilisation d'Oncotype DX[MC] [INESSS, 2016]

Le test serait disponible pour les patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué, de statut RO+, HER2-, N0 ou N1mi et dont la tumeur présente l'une des caractéristiques suivantes :

• stade pT1b (> 0,5 cm à 1,0 cm) et soit :
- grade histologique 2 et récepteurs hormonaux faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
- grade histologique 2 et jeune âge (≤ 40 ans),
- grade nucléaire ou histologique 3, ou
- indice de prolifération élevé;

• stade pT1c (> 1,0 à 2,0 cm) et soit :
- grade histologique 1 et récepteurs hormonaux faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %),
- grade histologique 1 et jeune âge (≤ 40 ans),
- grade histologique 1 et indice de prolifération élevé, ou
- grade histologique 2 ou 3;

• stade pT2 (> 2,0 cm à 5,0 cm) et soit :
- grade histologique 1 ou 2, ou
- grade histologique 3 et RP ≥ 20 %;

L'INESSS suggère également de ne pas utiliser le test chez les femmes atteintes : d'un carcinome lobulaire classique sans facteur défavorable; d'un carcinome tubulaire ou adénoïde kystique; chez celles âgées de plus de 80 ans; et celles qui ne recevront pas d'hormonothérapie adjuvante.

# ANNEXE B

## Stratégies de repérage d'information scientifique

**Bases de données bibliographiques**

**Date de la recherche** : 5 décembre 2016
**Limites** : 2010 -; anglais et français

**PubMed (NLM)**

| | |
|---|---|
| #1 | (gene*[ti] OR geno*[ti]) AND (profil*[ti] OR expression*[ti] OR mark*[ti] OR biomark*[ti]) |
| #2 | (personali*[tiab] OR individuali*[tiab] OR precision[tiab]) AND medicine[tiab] |
| #3 | (oncotype[tiab] AND DX[tiab]) OR Prosigna[tiab] OR (PAM[tiab] AND 50[tiab]) OR EndoPredict[tiab] |
| #4 | breast[ti] AND (cancer[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR neoplasm*[ti] OR carcinom*[ti]) |
| #5 | (precision medicine[mh] OR patient-specific modeling[mh]) AND breast neoplasms[mh] |
| #6 | guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR systematic*[ti] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] |
| #7 | decision trees[mh] OR ec[sh] OR economics[mh] OR markov chains[mh] OR models, economic[mh] OR monte carlo method[mh] OR afford*[tw] OR budget*[tw] OR charge[tw] OR charges[tw] OR cheap*[tw] OR ((clinical[tw] OR critical[tw] OR patient[tw]) AND (path[tw] OR paths[tw] OR pathway*[tw])) OR copayment*[tw] OR co-payment*[tw] OR cost*[tw] OR (decision[tw] AND (tree*[tw] OR analys*[tw] OR model[tw])) OR discount*[tw] OR economic*[tw] OR (expenditure*[tw] NOT energy[tw]) OR expens*[tw] OR ((federal*[tw] OR state*[tw] OR public*[tw] OR government*[tw]) AND funded) OR fee[tw] OR fees[tw] OR financ*[tw] OR income*[tw] OR ((increas*[tw] OR improv*[tw] OR more[tw]) AND access*[tw]) OR markov*[tw] OR monte carlo[tw] OR payment*[tw] OR pharmacoeconomic*[tw] OR price*[tw] OR pricing*[tw] OR reimburs*[tw] OR (valu*[tw] AND money[tw]) OR willingness to pay[tw]) NOT (animals[mh:noexp] NOT (humans[mh:noexp] AND animals[mh:noexp]))) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt]) |
| #8 | ((#1 OR #2) AND #4) AND (#6 OR #7) |

#9 #3 AND #4

#10 #5 AND (#6 OR #7)

#11 #8 OR #9 OR #10

**EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; NHS Economic Evaluation Database; Health Technology Assessment**

#1 ((oncotype AND DX) OR Prosigna OR (PAM AND 50)).mp

**Littérature grise**

**Date de la consultation des sites** : 5 octobre 2017

**International**

Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (http://www.inahta.org)
HTAi (http://vortal.htai.org/?q=organisations)

**Europe**

European Society for Medical Oncology (http://www.esmo.org/)

**Canada**

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (http://www.cadth.ca/fr)
Institute of Health Economics (http://www.ihe.ca/)
Canadian Medical Association (http://www.cma.ca/en/Pages/cma_default.aspx)
Canadian Association of Medical Oncologists (http://cos.ca/camo/)
Canadian Association of General Surgeons (http://cags-accg.ca/)
Association canadienne des pathologistes (http://www.cap-acp.org/)
Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (http://canadiantaskforce.ca/)
Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (http://www.capca.ca/)
Cancer Care Ontario (http://www.cancercare.on.ca/)
Cancer Care Manitoba (http://www.cancercare.mb.ca/)
Cancer Care Nova Scotia (http://www.cancercare.ns.ca/en/home/default.aspx)
Health Quality Ontario (http://www.hqontario.ca/)
British Columbia Cancer Agency (http://www.bccancer.bc.ca/)
Alberta Health Services (http://www.albertahealthservices.ca/)
Saskatchewan Cancer Agency (http://www.saskcancer.ca/)
(Terre-Neuve et Labrador) (http://www.easternhealth.ca/)
New Brunswick Cancer Network
(http://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/health/NewBrunswickCancerNetwork.html)

**États-Unis**

National Guideline Clearinghouse (http://guideline.gov/)
National Comprehensive Cancer Network (http://www.nccn.org/)

Agency for Healthcare Research and Quality (http://www.ahrq.gov/)
American Society of Clinical Oncology (http://www.asco.org/)
American College of Surgeons (http://www.facs.org/)
College of American Pathologists
(http://www.cap.org/web/home?_afrLoop=496710382276218#!%40%40%3F_afrLoop%3D496710382276218%26_adf.ctrl-state%3Dmvnzcwpk2_4)

**Australie et Nouvelle-Zélande**

National Health and Medical Research Council (http://www.nhmrc.gov.au/)
Cancer Australia (http://canceraustralia.gov.au/)
New Zealand Guidelines Group (http://www.health.govt.nz/)
Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT) (Queensland Government)
(https://www.health.qld.gov.au/healthpact)

**Royaume-Uni**

Centre for Reviews and Dissemination (http://www.york.ac.uk/inst/crd)
National Institute for Health and Clinical Excellence (http://www.nice.org.uk)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (http://www.sign.ac.uk)
Royal Society of Medicine (http://www.rsm.ac.uk/)
Association of Cancer Physicians (http://www.cancerphysicians.org.uk/)
Royal College of Surgeons (http://www.rcseng.ac.uk/)
Royal College of Pathologists (http://www.rcpath.org/)

**France**

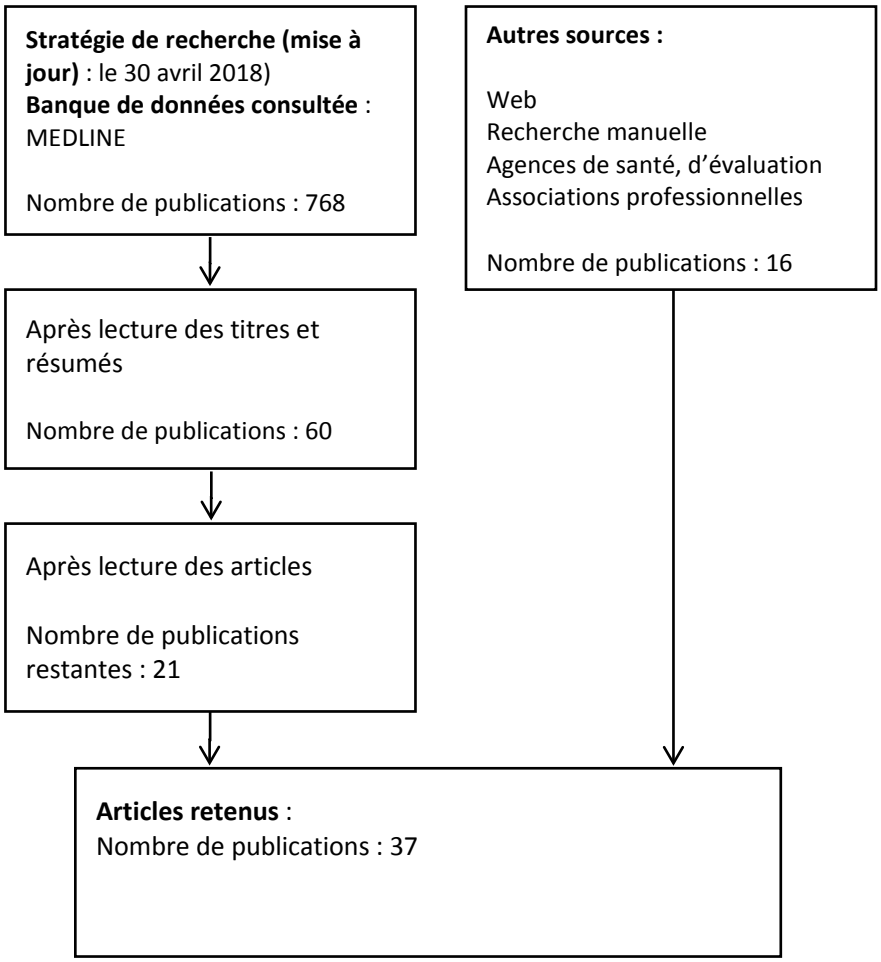
Haute Autorité de Santé (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil)
Institut national du cancer (http://www.e-cancer.fr/)

**Belgique**

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (http://kce.fgov.be/fr)

# ANNEXE C

## Diagramme de sélection des études



# ANNEXE D

## Limites et biais possibles repérés dans les études retenues

| ÉTUDES | ECR (% cohorte initiale) | BIAIS OU LIMITES REPÉRÉS |
|---|---|---|
| Laenkholm *et al.*, 2018 | Danish Breast Cancer Cooperative Group database, 1 163 patientes | ○ Biais de sélection chez des patientes dont le risque de récidive à distance est plus élevé en raison de la non-admissibilité à l'hormonothérapie adjuvante pour celles à plus faible risque (selon les lignes directrices danoises);<br>○ Certains auteurs (7/15) sont employés, ont reçu des subventions de recherche, sont consultants ou sont détenteurs de propriété intellectuelle pour la compagnie NanoString Technologies Inc.;<br>○ Absence de patientes préménopausées. |
| Sestak *et al.*, 2018 | ATAC – 8,6 % | ○ Étude rétrospective d'échantillons recueillis dans le cadre d'ECR visant à répondre à des questions thérapeutiques;<br>○ Échantillons d'ARN extraits par Genomic Health Inc. selon une procédure différente de celles associées aux différents tests comparés;<br>○ Des échantillons avec suffisamment d'ARN extrait pour réaliser tous les tests ont été sélectionnés, ce qui a pu introduire un biais;<br>○ Certains auteurs (7/12) ont déclaré des liens d'intérêts avec les compagnies Myriad Genetics, Genomic Health, Sividon Diagnostic et Nanostring Technologies Inc.;<br>○ Absence de patientes préménopausées. |
| Ohnstad *et al.*, 2017 | Oslo 1 653 patientes | ○ Le recrutement des patientes a été fait à une époque (1995-1998) où l'admissibilité à l'hormonothérapie adjuvante était plus restrictive, surtout pour les HR+. De nos jours, la majorité des lignes directrices recommandent l'hormonothérapie adjuvante pour traiter ces patientes;<br>○ Les analyses de sous-groupes ont été réalisées sur de faibles nombres de patientes, ce qui limite leur fiabilité;<br>○ Bien que les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts, l'étude a été réalisée en collaboration avec la compagnie Nanostring Technologies Inc. |
| Buus *et al.*, 2016 | ATAC - 9,9 % | ○ Étude rétrospective d'échantillons recueillis dans le cadre d'ECR visant à répondre à des questions thérapeutiques;<br>○ Biais de sélection relatif à la participation de patientes présentant un risque faible de récidive à distance;<br>○ Certains auteurs (4/10) ont un lien d'intérêts avec Sividon Diagnostics GmbH ou Nanostring Technologies Inc.;<br>○ Absence de patientes préménopausées;<br>○ La population de patientes présentant un envahissement ganglionnaire est restreinte;<br>○ Échantillons d'ARN extraits par Genomic Health Inc. selon une procédure différente de celle associée au test EndoPredict$^{MC}$. Les auteurs ont introduit un facteur de correction à leurs résultats de façon à pallier cet écart de procédure. |
| Alvarado *et al.*, 2015 | Série de 52 patientes – 100 % | ○ Faible nombre de patientes incluses;<br>○ La durée de l'étude ne permet pas d'évaluer la validité clinique des tests;<br>○ Absence de patientes préménopausées;<br>○ Rédaction de la publication sous-traitée et financée par Genomic Health Inc. De plus, cinq des huit auteurs sont des employés de Genomic Health Inc. et trois d'entre eux ont reçu des honoraires ou des fonds de recherche de cette entreprise. |
| Gnant *et al.*, 2015 | ATAC - 6,5 %<br>ABCSG - 8 - 27,1 % | ○ Étude rétrospective d'échantillons recueillis dans le cadre d'ECR visant à répondre à des questions thérapeutiques;<br>○ Biais de sélection relatif à la participation de patientes présentant un risque faible de récidive à distance; |

| | | |
|---|---|---|
| Sestak *et al.*, 2015 | ATAC - 9,2 %<br>ABCSG - 8 - 33,0 % | ○ Biais potentiel occasionné par un financement par le fabricant et partialité potentielle des intérêts de certains auteurs;<br>○ Absence de patientes préménopausées;<br>○ Les études qui ont examiné les échantillons de l'ECR ATAC ont utilisé l'ARN résiduel extrait par Genomic Health Inc. La procédure d'extraction de l'ARN diffère de la procédure spécifique à Prosigna[MC] et elle a le potentiel de réduire la fiabilité des résultats et des conclusions;<br>○ La population à l'étude dans la publication de Gnant *et al.*, 2015 recoupe partiellement la population incluse dans celle de Gnant, 2014;<br>○ L'ensemble des publications incluent dans leurs auteurs des employés ou des actionnaires de Nanostring Technologies Inc. et des personnes qui ont reçu des honoraires ou des fonds de recherche de cette même compagnie ou de Genomic Health Inc.<br>○ Dans l'étude de Dowsett (2013), la proportion de patientes HER2+ dans la population N+ n'est plus disponible. |
| Filipits *et al.*, 2014 | ABCSG - 8 - 31,9 % | |
| Gnant *et al.*, 2014 | ABCSG - 8 - 27,1 % | |
| Dowsett *et al.*, 2013 | ATAC - 18,2 % | |
| Sestak *et al.*, 2013 | ABCSG - 8 – 24,4 % | |
| Varga *et al.*, 2013 | Série de 34 patientes – 100 % | ○ Le nombre de patientes incluses dans cette étude limite la fiabilité des résultants;<br>○ Les patientes incluses dans l'étude présentent une hétérogénéité relativement à l'envahissement ganglionnaire observé;<br>○ La durée de l'étude ne permet pas d'évaluer la validité clinique des tests;<br>○ Sividon Diagnostics GmbH a financé et réalisé l'analyse des échantillons (à l'aveugle). Les auteurs spécifient toutefois que le *design*, la collecte des données et la décision de publier n'avait pas impliqué la participation de Sividon. |

# ANNEXE E

## Liste des publications pour l'évaluation d'EndoPredict$^{MC}$ et de Prosigna$^{MC}$ exclues et raison de l'exclusion

| RÉFÉRENCES | MOTIFS DE L'EXCLUSION |
|---|---|
| ***EndoPredict$^{MC}$*** | |
| **Loibl S, Weber K, Huober J, Krappmann K, Marmé F, Schem C, et al**. Risk assessment after neoadjuvant chemotherapy in luminal breast cancer using a clinicomolecular predictor. Clin Cancer Res 2018;24(14):3358-65. | Absence de données de performance pour les sous-populations N0 ou N+ (population mixte); le statut HER2-/+ n'est pas très clair; modification du calcul d'évaluation du EPclin. |
| **Chow LW, Morita S, Chow CY, Ng WK, Toi M.** Neoadjuvant palbociclib on ER+ breast cancer (N007): Clinical response and EndoPredict's value. Endocr Relat Cancer 2018;25(2):123-30. | But de l'étude non pertinent (modifications de l'indice EP à la suite d'un traitement néoadjuvant au palbociclib). |
| **Bösl A, Spitzmüller A, Jasarevic Z, Rauch S, Jäger S, Offner F.** MammaPrint versus EndoPredict: Poor correlation in disease recurrence risk classification of hormone receptor positive breast cancer. PLoS One 2017;12(8):e0183458. | Absence d'indicateur sur le devenir clinique; comparateur non pertinent (MammaPrint$^{MC}$). |
| **Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C, et al.** Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. PLoS One 2017;12(9):e0183917. | Absence d'indicateurs sur le devenir clinique; comparateur non pertinent (uPA). |
| **Mokbel K, Wazir U, El Hage Chehade H, Manson A, Choy C, Moye V, Mokbel K.** A comparison of the performance of EndoPredict Clinical and NHS PREDICT in 120 patients treated for ER-positive breast cancer. Anticancer Res 2017;37(12):6863-9. | Absence d'indicateurs sur le devenir clinique; comparateur non pertinent (NHS PREDICT). |
| **Peláez-Garcia A, Yébenes L, Berjón A, Angulo A, Zamora P, Sánchez-Méndez JI, et al.** Comparison of risk classification between EndoPredict and MammaPrint in ER-positive/HER2-negative primary invasive breast cancer. PLoS One 2017;12(9):e0183452. | Absence d'indicateurs sur le devenir clinique; comparateur non pertinent (MammaPrint$^{MC}$). |
| **Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hossein A, Tenner KS, Kachergus JM, Norton N, et al.** Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breaty st tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 trial. J Natl Cancer Inst 2016;109(2):djw207. | Patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+. |
| **Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, et al.** Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. Breast Cancer Res Treat 2016;156(1):81-9. | Version recherche de Prosigna$^{MC}$ utilisée [qRT-PCR]); toutes les femmes ont été traitées *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, et al.** The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. Br J Cancer 2015;112(8):1405-10. | Indicateur du devenir clinique non pertinent (récidive locale). |
| **Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al.** EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 2013;24(3):640-7. | Absence de données de performance pour les sous-populations N0 ou N+ (population mixte [68 % N0 + 32 % N+]); comparateurs non pertinents (évaluation en fonction des guides de pratique). |
| **Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al.** The EndoPredict gene expression assay in clinical practice - Performance and impact on clinical decisions. PLoS One 2013;8(6):e68252. | Absence d'indicateurs sur le devenir clinique; comparateur non pertinent (Ki67). |
| **Müller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al.** Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. J Clin Pathol 2012;65(7):660-2. | Non pertinence des indicateurs évalués. |
| ***Prosigna$^{MC}$*** | |
| **Sánchez-Muñoz A, Vicioso L, Santonja A, M. Á, Plata-Fernández Y, Miramón J, et al**. Male breast cancer: Correlation between immunohistochemical subtyping and PAM50 intrinsic subtypes, and the subsequent clinical outcomes. Mod Pathol 2018;31(2):299-306. | Absence de données de performance pour les sous-populations N0 ou N+ (population mixte (65 % N0 + 35 % N+); comparateur non pertinent (IHC). |
| **Troester MA, Sun X, Allott EH, Geradts J, Cohen SM, Tse CK, et al.** Racial differences in PAM50 subtypes in the Carolina Breast | |

| | |
|---|---|
| Cancer Study. J Natl Cancer Inst 2018;110(2):djx135. | Absence d'indicateurs de devenir clinique; indicateurs non pertinents (différence de stratification par sous-types intrinsèques en fonction de l'ethnicité). |
| **Laurberg T, Tramm T, Nielsen T, Alsner J, Nord S, Myhre S, et al.** Intrinsic subtypes and benefit from postmastectomy radiotherapy in node-positive premenopausal breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy – Results from two independent randomized trials. Acta Oncol 2018;57(1):38-43. | Version recherche de Prosigna[MC]; évalue le bénéfice de la CT adjuvante et de la radiothérapie sur la récidive locorégionale. |
| **Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, García-Recio S, Burgués Gasión O, Paré L, et al.** Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. Cancer Res 2017;77(9):2213-21. | But de l'étude non pertinent (comparaison de la classification par sous-types intrinsèques à partir d'échantillons de tumeurs primaires vs métastases). |
| **Chapman JW, Liu S, Leung S, Nielsen TO.** Competing risks of mortality by PAM50 intrinsic subtype of British Columbia tamoxifen-treated cohort of postmenopausal patients with breast cancer. Clin Breast Cancer 2017;17(4):e215-e224. | Version recherche de Prosigna[MC]. |
| **Cheng P, Wang Z, Hu G, Huang Q, Han M, Huang J.** A prognostic 4-gene expression signature for patients with HER2-negative breast cancer receiving taxane and anthracycline-based chemotherapy. Oncotarget 2017;8(61):103327-39. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC] (applique l'algorithme de Prosigna[MC] sur des données d'expression sur micropuce); population traitée *a priori* par CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Hequet D, Callens C, Gentien D, Albaud B, Mouret-Reynier MA, Dubot C, et al.** Prospective, multicenter French study evaluating the clinical impact of the Breast Cancer Intrinsic Subtype-Prosigna® Test in the management of early-stage breast cancers. PLoS One 2017;12(10):e0185753. | Absence d'indicateurs de devenir clinique. |
| **Fernandez-Martinez A, Pascual T, Perrone G, Morales S, de la Haba J, González-Rivera M, et al.** Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. Oncotarget 2017;8(13):21930-7. | Absence d'indicateurs de devenir clinique; comparateur non pertinent (Ki-67). |
| **Lundberg A, Lindström LS, Harrell JC, Falato C, Carlson JW, Wright PK, et al.** Gene expression signatures and immunohistochemical subtypes add prognostic value to each other in breast cancer cohorts. Clin Cancer Res 2017;23(24):7512-20. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC] (données d'expression sur micropuce). |
| **Tobin NP, Lundberg A, Lindström LS, Harrell JC, Foukakis T, Carlsson L, et al.** PAM50 provides prognostic information when applied to the lymph node metastases of advanced breast cancer patients. Clin Cancer Res 2017;23(23):7225-31. | But de l'étude non pertinent (valeur pronostique de la survie globale à la suite d'une récidive lorsque le test est effectué sur les métastases [locorégionales ou à distance]); suivi de 5 ans; clientèle différente (cancer du sein de stade avancé). |
| **Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al.** Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: No test is more equal than the others. J Natl Cancer Inst 2016;108(9):djw050. | Absence d'indicateurs du devenir clinique; les valeurs seuils et le nombre de catégories de risque ont été modifiés. |
| **Bonneterre J, Prat A, Galván P, Morel P, Giard S.** Value of a gene signature assay in patients with early breast cancer and intermediate risk: A single institution retrospective study. Curr Med Res Opin 2016;32(5):835-9. | Absence d'indicateurs du devenir clinique. |
| **Cockburn JG, Hallett RM, Gillgrass AE, Dias KN, Whelan T, Levine MN, et al.** The effects of lymph node status on predicting outcome in ER+ /HER2- tamoxifen treated breast cancer patients using gene signatures. BMC Cancer 2016;16:555. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC] (applique l'algorithme de Prosigna[MC] sur des données d'expression sur micropuce). |
| **Liu MC, Pitcher B, Mardis E, Davies S, Friedman PN, Snider J.** PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: Correlative analysis of C9741 (Alliance). NPJ Breast Cancer 2016;2:15023. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC] (applique l'algorithme de Prosigna[MC] sur des données d'expression sur micropuce); population traitée *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, et al.** Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. Breast Cancer Res Treat 2016;156(1):81-9. | Étude comparative avec la version recherche de Prosigna[MC] et EndoPredict[MC]; toutes les femmes ont été traitées *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Sestak I, Dowsett M, Ferree S, Baehner FL, Cuzick J.** Retrospective analysis of molecular scores for the prediction of distant recurrence according to baseline risk factors. Breast Cancer Res Treat 2016;159(1):71-8. | Indicateurs évalués non pertinents (évaluent la valeur pronostique de Prosigna[MC] et Oncotype DX[MC] en fonction du BMI et de l'âge). |
| **Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al.** OPTIMA prelim: A randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. Health Technol Assess 2016;20(10):xxiii-xxix, 1-201. | Absence d'indicateurs du devenir clinique des patientes. |

| | |
|---|---|
| **Wilson TR, Yu J, Lu X, Spoerke JM, Xiao Y, O'Brien C, et al.** The molecular landscape of high-risk early breast cancer: Comprehensive biomarker analysis of a phase III adjuvant population. NPJ Breast Cancer 2016;2:16022. | Application de l'algorithme de Prosigna[MC] sur un panel de 800 gènes sur NCounter (diffère du test clinique Prosigna[MC]); toutes les femmes ont été traitées *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Wuerstlein R, Sotlar K, Gluz O, Otremba B, von Schumann R, Witzel I, et al.** The West German Study Group Breast Cancer Intrinsic Subtype study: A prospective multicenter decision impact study utilizing the Prosigna assay for adjuvant treatment decision-making in estrogen-receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. Curr Med Res Opin 2016;32(7):1217-24. | Absence d'indicateurs du devenir clinique des patientes. |
| **Liu S, Chapman JA, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ, et al.** Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. Breast Cancer Res Treat 2015;149(2):439-48. | Absence de données de performance pour les sous-populations RO+, N0 ou N+ (population mixte (70 % N0/ 30 % N+ et 42 % RO+/ 58 % RO-); toutes les femmes ont été traitées *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Jørgensen CL, Nielsen TO, Bjerre KD, Liu S, Wallden B, Balslev E, et al.** PAM50 breast cancer intrinsic subtypes and effect of gemcitabine in advanced breast cancer patients. Acta Oncol 2014;53(6):776-87. | Absence de données de performance pour les sous-populations RO+, N0 ou N+ (population mixte avec 27 % RH-); toutes les femmes ont été traitées *a priori* avec une CT adjuvante (valeur pronostique ne peut être caractérisée). |
| **Martin M, Prat A, Rodriguez-Lescure A, Caballero R, Ebbert MT, Munárriz B, et al.** PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013;138(2):457-66. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC] ou utilise une partie des gènes inclus dans le panel; indicateurs évalués non pertinents (comparaison de l'efficacité de 2 traitements de CT; association réponse à la CT et sous-type intrinsèque). |
| **Bastien RR, Rodriguez-Lescure A, Ebbert MT, et al.** PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. BMC Med Genomics 2012;5:44. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC]. |
| **Cheang MC, Voduc KD, Tu D, Jiang S, Leung S, Chia SK, et al.** Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial. Clin Cancer Res 2012;18(8):2402-12. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC]; mesure des avantages de différentes CT. |
| **Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, et al.** A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2012;18:4465-72. | Analyse réalisée diffère de la version clinique de Prosigna[MC]. |
| **Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, Wang B, Ebbert MT, Bastien RR, et al.** Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX®) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier[TM] in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. Oncologist 2012;17(4):492-8. | Absence d'indicateurs sur le devenir clinique des patientes; la version de PAM50 utilisée n'est pas claire (recherche ou clinique). |

# ANNEXE F

## Liste et caractéristiques des publications retenues

| ÉTUDES | DEVIS (Suivi médian – ans) | POPULATION (N) | RÉCEPTEURS HORMONAUX ET STATUT GANGLIONNAIRE | TRAITEMENTS (DURÉE) | INDICATEURS MESURÉS |
|---|---|---|---|---|---|
| ***EndoPredict$^{MC}$*** | | | | | |
| ***Validité clinique-Valeur pronostique*** | | | | | |
| ***Sestak et al., 2018*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR TransATAC (10) | Femmes ménopausées (774) | RO+<br>HER2-<br>N0 (n = 591)<br>N+ (n = 227) | TMX (5 ans)<br>ou<br>ANAS (5 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Indice de concordance (Index C) mesurant la corrélation entre la survie sans récidive à distance attendue en fonction des différents tests et celle observée.<br>• Rapport de risque instantané en fonction de l'indice de stratification.<br>• Test logarithmique par rangs visant à mesurer la différence entre les valeurs relatives du ROR, du RS, d'EPclin et du CTS et en termes de valeur ajoutée au CTS.<br>• Taux de survie sans récidive à distance ou taux de récidive à distance en fonction de la stratification des risques (suivi sur 10 ans).<br>• Risque de récidive à distance en fonction de la catégorie de risque et du test utilisé.<br>• Stratification en catégories. |
| ***Buus et al., 2016*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR TransATAC (10) | Femmes ménopausées (928) | RO+<br>HER2-<br>N0 (n = 680)<br>N+ (n = 248) | TMX (5 ans)<br>ou<br>ANAS (5 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Taux de survie sans récidive à distance ou taux de récidive à distance en fonction de la stratification des risques (suivi sur 10 ans).<br>• Stratification en catégories.<br>• Association entre EP, EPclin et CTS et le risque de récidive à distance.<br>• Différence des valeurs relatives entre EP, EPclin, RS et le CTS comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par EP, EPclin ou RS.<br>**Concordance entre les résultats d'EndoPredict$^{MC}$ et ceux d'Oncotype DX$^{MC}$**<br>• Corrélation entre la catégorie de risque attribuée par |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EndoPredict[MC] et par Oncotype DX[MC].<br>• Concordance entre la catégorie de risque attribuée par EndoPredict[MC] et par Oncotype DX[MC].<br>• Indice net de reclassification mesurant l'amélioration de la valeur pronostique d'EPclin contre RS. |
| ***Varga et al., 2013*** | Étude rétrospective / série multicentrique<br>(aucun) | Femmes pré et ménopausées<br>(34) | RO+<br>HER2- (33)<br>HER2+ (1)<br>N0 (21)<br>N+ (13) | | **Concordance entre les résultats d'EndoPredict[MC] et ceux d'Oncotype DX[MC]**<br>• Concordance entre la catégorie de risque attribuée par EndoPredict[MC] et par Oncotype DX[MC].<br>• Concordance entre le statut RO/PR/HER2 tel que défini par FISH et IHC et celui obtenu par Oncotype DX[MC].<br>• Corrélation entre le statut de Ki67 et le RS et l'EP. |
| ***Mise au point et validité analytique*** | | | | | |
| ***Filipits et al., 2011*** | s.o. | s.o. | RO+<br>HER2-<br>NO<br>N+ | TMX seul ou en combinaison avec l'anastrozole | **Mise au point (N = 964)**<br>• Identification des gènes candidats et mise au point du test.<br>• Validation de l'utilisation d'échantillons FFPE et analyse sur plateforme de RT-qPCR.<br>• Développement et rodage de l'algorithme de calcul des indices EP et EPclin.<br>**Validation clinique - échantillons de l'ECR ABCSG-6 et 8 (N = 1 702 femmes ménopausées N0 et N+)**<br>• Évaluation de la récidive à distance en fonction de la valeur continue des indices EP et EPclin.<br>• Indice de concordance (Index C).<br>• Analyse multivariée du ratio de risque instantané de la performance pronostique de différentes variables pour le risque de récidive à distance.<br>• Comparaison des résultats d'EndoPredict[MC] avec ceux d'Adjuvant! Online. |
| ***Denkert et al., 2012*** | s.o. | s.o. | RO+ | s.o. | Étude de concordance entre 7 laboratoires (10 échantillons) |
| ***Kronenwett et al., 2012*** | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | Efficacité des réactions de PCR; reproductibilité intra et interessai (robustesse et répétabilité); étude de concordance. |
| **Prosigna[MC]** | | | | | |
| ***Validité clinique-Valeur pronostique*** | | | | | |
| ***Sestak et al., 2018*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR TransATAC<br>(10) | Femmes ménopausées<br>(774) | RO+<br>HER2-<br>N0 (n = 591)<br>N+ (n = 227) | TMX (5 ans)<br>ou<br>ANAS (5 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Indice de concordance (Index C) mesurant la corrélation entre la survie sans récidive à distance attendue en fonction des différents tests et celle observée.<br>• Rapport de risque instantané en fonction de l'indice de |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | stratification.<br>• Test logarithmique par rangs visant à mesurer la différence entre les valeurs relatives du ROR, du RS, d'EPclin et du CTS et en termes de valeur ajoutée au CTS.<br>• Taux de survie sans récidive à distance ou taux de récidive à distance en fonction de la stratification des risques (suivi sur 10 ans).<br>• Risque de récidive à distance en fonction de la catégorie de risque et du test utilisé.<br>• Stratification en catégories de risque. |
| ***Laenkholm et al., 2018*** | Étude rétrospective/échantillons de la cohorte nationale du Danemark (DBCG)<br>(9,2) | Femmes ménopausées (2558) | RO+<br>HER2-<br>N0 (1163)<br>N+ (1395) | HT seule | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Stratification par catégories de risque et par sous-type moléculaire intrinsèque.<br>• Relation continue entre le risque de récidive à distance et l'indice ROR en fonction de l'envahissement ganglionnaire (selon le modèle Fine and Gray).<br>• Analyse Kaplan-Meier de l'incidence cumulative des récidives sur 10 ans en fonction de la stratification des risques par catégories (faible, intermédiaire et élevé) et par sous-types intrinsèques (suivi sur 10 ans).<br>• Ratio de risque instantané pour la survie globale (modèle de Cox).<br>• Ratio de risque instantané pour la récidive à distance (modèle de Fine et Gray).<br>• Test logarithmique par rangs. |
| ***Ohnstad et al., 2017*** | Étude rétrospective/échantillons de l'étude observationnelle OSLO-1<br>(survie spécifique au cancer du sein : 7,1 et<br>survie sans maladie : 16,6) | Femmes pré et postménopausées (653) | RO +/-<br>Her2 +/-<br>N0 (N = 419)<br>N+ (N = 218) | En fonction des recommandations nationales (Norvège) en vigueur entre 1995 à 1998 et du stade et des marqueurs immunohistochimiques :<br>. aucune thérapie adjuvante<br>. TMX avec ou sans CT adjuvante | **Valeur pronostique concernant la survie spécifique au cancer du sein et la survie sans maladie sur une période médiane respective de 16,6 et 7,1 ans.**<br>• Stratification en fonction du sous-type moléculaire intrinsèque et de l'indice ROR.<br>• Analyse Kaplan-Meier de la survie spécifique au cancer du sein en fonction de la stratification des risques par sous-types intrinsèques.<br>• Analyse multivariée du risque de survie sans maladie ou de survie spécifique au cancer du sein.<br>• Analyse Kaplan-Meier de la survie spécifique au cancer du sein et de la survie sans maladie en fonction de la stratification des risques par indice ROR et en fonction du traitement.<br>• Concordance entre le niveau de Ki67 et l'indice ROR. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Alvarado et al., 2015*** | Cohorte prospective / série unicentrique<br>(aucun) | Femmes ménopausées<br>(52) | RO+<br>N0 | | **Concordance entre les résultats de Prosigna[MC] et ceux d'Oncotype DX[MC]**<br>• **Concordance** entre la catégorie de risque attribuée par Prosigna[MC] et par Oncotype DX[MC].<br>• Test de Spearman pour évaluer la corrélation entre la catégorie de risque attribuée par Prosigna[MC] et par Oncotype DX[MC]. |
| ***Gnant et al., 2015*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons des ECR ABCSG-8 et TransATAC<br>(10) | Femmes ménopausées<br>(2 197) | RO+<br>HER2- et HER2+<br>N0 (N = 1654)<br>N+ (N = 543) | TMX (5 ans)<br>ou<br>TMX (2 ans) + ANAS (3 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Analyse Kaplan-Meier du taux de récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories (faible, intermédiaire et élevé) et par sous-types intrinsèques (suivi sur 10 ans).<br>• Test logarithmique par rangs multivarié (LR-$\Delta\chi^2$) visant à mesurer la différence entre les valeurs relatives du ROR et du CTS comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par le ROR.<br>• Rapport de risque instantané associé à la stratification en catégories. |
| ***Sestak et al., 2015*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons des ECR ABCSG-8 et TransATAC<br>(10) | Femmes ménopausées<br>(2 137) | RO+<br>HER2- et HER2+<br>N0 (N = 1580)<br>N+ (N = 557) | TMX (5 ans)<br>ou<br>TMX (2 ans) + ANAS (3 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur la période entre 5 et 10 ans postdiagnostic**<br>• Analyse Kaplan-Meier du taux récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories (faible, intermédiaire et élevé) et par sous-types intrinsèques.<br>• Rapport de risque instantané annuel en fonction du temps.<br>• Rapport de risque instantané associé à la stratification en catégories.<br>• Concordance entre la catégorie de risque attribuée par le ROR et par le CTS.<br>• Indice net de reclassification mesurant l'amélioration de la valeur pronostique par ROR contre CTS. |
| ***Filipits et al., 2014*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR ABCSG-8<br>(11) | Femmes ménopausées<br>(1 246) | RO+<br>HER2-<br>N0 (N = 919)<br>N+ (N = 327) | TMX (5 ans)<br>ou<br>TMX (2 ans) + ANAS (3 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur la période entre 5 et 15 ans postdiagnostic**<br>• Analyse Kaplan-Meier du taux de survie sans récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories et par sous-types moléculaires intrinsèques.<br>• Test logarithmique par rangs multivarié (LR-$\Delta\chi^2$) visant à mesurer la différence entre les valeurs relatives du ROR et du CLP comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par le ROR.<br>• Rapport de risque instantané associé à la stratification en catégories. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Gnant et al., 2014*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR ABCSG-8 (11) | Femmes ménopausées (1 478) | RO+ et/ou RP+<br>HER2- et HER2+<br>N0 (N = 1047)<br>N+ (N = 431) | TMX (5 ans)<br>ou<br>TMX (2 ans) + ANAS (3 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Intervalle sans récidive à distance (10 ans)<br>• Analyse Kaplan-Meier du taux de survie sans récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories et par sous-types moléculaires intrinsèques.<br>• Test logarithmique par rangs multivarié (LR-$\Delta\chi^2$) visant à mesurer la différence entre les valeurs relatives du ROR et du CLP comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par le ROR.<br>• Rapport de risque instantané associé à la stratification en catégories.<br>• Indice de concordance (Index C) mesurant la corrélation entre la survie sans récidive à distance attendue en fonction du ROR et celle observée.<br>• Courbe ROC – basée sur la corrélation entre la survie sans récidive à distance attendue en fonction du ROR et celle observée. |
| ***Dowsett et al., 2013*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR TransATAC (10) | Femmes ménopausées (1 007) | RO+<br>HER2-<br>N0 (N = 739)<br>N+ (N = 268) | TMX (5 ans)<br>ou<br>ANAS (5 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance sur une période de 10 ans**<br>• Taux récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories (faible, intermédiaire et élevé) et par sous-types intrinsèques (suivi sur 10 ans).<br>• Association entre ROR, RS et CTS et le risque de récidive à distance.<br>• Différence entre les valeurs relatives du ROR et du CTS comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par le ROR.<br>• Stratification en catégories.<br>• Corrélation entre la survie sans récidive à distance attendue en fonction du ROR et celle observée.<br>**Concordance entre les résultats de Prosigna$^{MC}$ et ceux d'Oncotype DX$^{MC}$**<br>• Concordance entre la catégorie de risque attribuée par Prosigna$^{MC}$ et par Oncotype DX$^{MC}$.<br>• Corrélation entre la catégorie de risque attribuée par Prosigna$^{MC}$ et par Oncotype DX$^{MC}$. |
| ***Sestak et al., 2013*** | Étude prospective-rétrospective / échantillons de l'ECR ABCSG-8 | Femmes ménopausées (940) | RO+,<br>HER2- et HER2+<br>N0 (N = 683)<br>N+ (N = 257) | TMX (5 ans) ou TMX (2 ans) + ANAS (3 ans) | **Valeur pronostique concernant le risque de récidive à distance pour la période entre 0 et 5 ans ou 5 et 10 ans postdiagnostic**<br>• Association entre le ROR, le RS, le CTS et IHC4 et le risque de récidive à distance. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (10) | | | | • Différence entre les valeurs relatives de ROR, RS et IHC4 et le CTS comme outil de mesure de la quantité d'information additionnelle fournie par ROR, RS et IHC4.<br>• Taux récidive à distance en fonction de la stratification des risques par catégories déterminée par ROR, RS et IHC4 |
| ***Mise au point et validité analytique*** | | | | | |
| ***Nielsen et al., 2014*** | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | **Validation sur la plateforme nCounter[MC]**<br>• Reproductibilité intra et interessai (robustesse et répétabilité); étude de concordance (N = 43); limite de détection; interférence. |
| ***Parker et al., 2009*** | | | RO + et –<br>Her2 + et -<br>N = 1083<br><br>Contrôles (tissu mammaire normal) (N = 29) | Avec et sans traitement systémique | **Identification des gènes candidats, validation sur micropuce et mise au point sur une plateforme de RT-qPCR** |
| ***Wallden et al., 2015*** | s.o. | s.o. | RO + et –<br>N0 et N+<br>(N = 859)<br><br>Contrôles (tissu mammaire normal) (N = 24) | n.s | **Transfert et validation du test et de l'algorithme de Prosigna[MC] sur la plateforme nCounter[MC]**<br>Indice de concordance (Index C) évaluant la valeur pronostique de Prosigna[MC] à prédire la survie sans récidive à distance et la survie spécifique à la maladie comparativement à Adjuvant! Online et IHC-T. |

ANAS : anastrozole; AUC : aire sous la courbe de ROC; CTS : *clinical treatment score*; ECR : étude clinique *randomisée*; FFPE : tissus enrobés et fixés en paraffine; FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization (*hybridation fluorescente *in situ)*; HT : hormonothérapie; ICH : immunohistochimie; IHC4 : indice immunohistochimique; N0 : sans atteinte ganglionnaire; N1 : atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatique; n.s. : non spécifié; RO+ : exprimant les récepteurs oestrogénique; RP + : exprimant les récepteurs de la progestérone; RT-qPCR : réaction quantitative en chaîne par polymérase à la suite d'une transcription inverse; s.o. : sans objet; TMX : tamoxifène : VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

# ANNEXE G

## Recommandations des guides de pratique clinique extraites intégralement dans la langue de publication originale (anglais ou français)

**Tableau G.1**

| RECOMMANDATIONS FAVORABLES | RECOMMANDATIONS NON FAVORABLES |
|---|---|
| EGTM [Duffy *et al.*, 2017] | |
| **Oncotype DX** RS may provide added value to established factors for determining prognosis and aiding decision making with respect to administration of adjuvant chemotherapy in newly diagnosed breast cancer patients with lymph node negative invasive disease that is ER-positive but HER2-negative (LOE, IB; SOR, A). In addition, Oncotype DX may be considered for identifying HER2- negative, ER-positive patients with 1e3 involved lymph nodes for treatment with adjuvant chemotherapy (LOE, IB; SOR, A).<br><br>In combination with established clinical and pathological factors, **EndoPredict** may be used for predicting outcome and aiding adjuvant therapy decision-making in hormone receptor positive, HER2-negative patients that are either lymph node negative or lymph node positive (1-3 metastatic nodes). (LOE IB; SOR, A).<br><br>In combination with established clinical and pathological factors, **Prosigna** may be used for predicting outcome and aiding adjuvant therapy decision-making in hormone receptor positive, HER2-negative patients that are either lymph nodeenegative or lymph node positive (1e3 metastatic nodes). (LOE IB; LOR, A). | |
| NCCN [NCCN, 2017] | |
| Tumor hormone receptor positive, HER2 negative, histology ductal, lobular, mixed, metaplastic, pT1, pT2, or pT3; and pN0 or pN1mi (≤ 2 mm axillary node metastasis), and tumor > 0.5 cm: consider **21-gene RT-PCR assay**. Other prognostic multigene assays may be considered to help assess risk of recurrence but have not been validated to predict response to chemptherapy (2A).<br>The **21-gene RT-PCR** assay recurrence score can be considered in select patients with 1-3 involved ipsilateral axillary lymph nodes to guide the addition of combination chemotherapy to standard hormone therapy (2A). A retrospective analysis of a prospective randomized trial suggests that the test is predictive in this group similar to its performance in node-negative disease. | |

| | |
|---|---|
| St. Gall Consensus Conference [Gnant *et al.*, 2017][3] | |
| The majority of panellists (86%) did not consider multigene testing (Breast Cancer Index®, EndoPredict® (EPclin®), MammaPrint®, Oncotype DX®, and Prosigna®) necessary in pT1a-b pN0 ER+ PR+ HER2– low Ki67 and low grade EBC. (Pas de grade)<br>Overall, outside of this low-risk subgroup, panelists agreed that all multigene tests provide valuable information on prognosis and risk, thus helping to omit chemotherapy in ER+ HER2– pN0 EBC. (Pas de grade)<br>Only 46% of the panelists (no 50%) believed that multigene signatures provide valuable information for decision regarding extended endocrine therapy. (Pas de grade) | In pN+ disease (i.e. in 1–3 involved lymph nodes), agreement regarding prognosis was lower and some tests even received a 'no' vote for using it in order decide about chemotherapy in this population (Pas de grade) |
| AHS [AHS, 2018] | |
| Indications:<br>• Patient is medically fit to receive adjuvant breast cancer chemotherapy **AND**<br>• Has early stage resected lymph node negative (or N0i+) invasive breast cancer which is hormone receptor positive (ER+ and/or PR+) and HER2 negative **AND**<br>• Either grade 2 or grade 3 invasive breast cancer | Non indications<br>• Patients unwilling to consider or are medically unfit to receive adjuvant breast cancer chemotherapy<br>• Lymph node positive breast cancer<br>• Metastatic breast cancer<br>• HER2 positive breast cancer<br>• Grade 1 invasive breast cancer (see note*) |
| ASBS (Choosing Wisely) 2016 | |
| These tests are helpful in selected patients, including those with early stage hormone receptor positive cancers with low scores on 21 gene recurrence testing, who can safely omit chemotherapy. | Don't routinely order specialized tumor gene testing in all new breast cancer patients.<br>These tests should not be done in patients who indicate the test results would not change their choice of treatment. |
| ASCO [Harris *et al.*, 2016] | |
| If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative (**node-negative**) breast cancer, the clinician may use 21 gene recurrence score (**Oncotype DX®**) to guide decisions for adjuvant systemic chemotherapy (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) | If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative (**node-positive**) breast cancer, the clinician should not use 21 gene recurrence score (**Oncotype DX®**) to guide decisions for adjuvant systemic chemotherapy (Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate)<br>If a patient has HER2-positive breast cancer or TN breast cancer, the clinician should not use 21 gene recurrence score (**Oncotype DX®**) to guide decisions for adjuvant systemic therapy (Informal consensus; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Strong) |
| If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative (**node -negative**) breast cancer, the clinician may use the 12 gene risk score (**EndoPredict®**) to guide decisions for adjuvant systemic chemotherapy (Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) | If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative (**node-positive**) breast cancer, the clinician should not use the 12 gene risk score (**EndoPredict®**) to guide decisions for adjuvant systemic chemotherapy (Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Moderate) |

| | |
|---|---|
| | If a patient has HER2-positive breast cancer or TN breast cancer, the clinician should not use 12 gene risk score (**EndoPredict®**) to guide decisions for adjuvant systemic therapy (Informal consensus; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Strong) |
| If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative **(node-negative)** breast cancer, the clinician may use the PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score (**Prosigna™**), in conjunction with other clinicopathologic variables, to guide decisions for adjuvant systemic therapy. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong) | If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative (**node-positive**) breast cancer, the clinician should not use the PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score (Prosigna™) to guide decisions for adjuvant systemic therapy. (Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate)<br><br>If a patient has HER2-positive breast cancer, the clinician should not use the PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score (**Prosigna™**) to guide decisions for adjuvant systemic therapy. (Informal consensus; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Strong)<br><br>If a patient has TN breast cancer, the clinician should not use the PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score (**Prosigna™** Breast Cancer) to guide decisions for adjuvant systemic therapy. (Informal consensus; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Strong) |
| | If a patient has ER/PgR positive/HER2-negative **(node-negative)** breast cancer, and has had 5 years of endocrine therapy without evidence of recurrence the clinician should not use multi-parameter gene expression or protein assays (**OncotypeDX**, **EndoPredict, PAM50**, BCI, or IHC4) to guide decisions for extended endocrine therapy (Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate) |
| Action Cancer Ontario [Chang *et al.*, 2016] | |
| Clinicians may offer **multigene profile assay** testing to potential chemotherapy candidates with invasive breast carcinoma that is ER-positive/HER2-negative (Evidence Quality: Level IB; Recommendation Strength: Moderate).<br><br>In patients with node-negative ER-positive/HER2-negative disease, clinicians may use a low-risk result from **Oncotype DX**, **Prosigna**, or **EndoPredict/EPclin** assays to support a decision to withhold chemotherapy (Evidence Quality: Level IB; Recommendation Strength: Moderate).<br><br>In patients with node-negative ER-positive/HER2-negative disease, clinicians may use a high-risk result from **Oncotype DX** to support a decision to offer chemotherapy. A high-risk Oncotype DX result in this subpopulation has been associated with both poor prognosis without chemotherapy, and a prediction of benefit from giving chemotherapy (Evidence Quality: Level IB-II; Recommendation Strength: Weak).<br><br>In some patients with ER-positive/HER2-negative tumours and 1-3 nodes involved (N1a disease), clinicians may withhold chemotherapy based on a low-risk **Oncotype DX** or **Prosigna** score if the decision is supported by other clinical, pathological, or patient-related factors (Consensus-based; Evidence Quality: Level II; Recommendation Strength: Weak). | In patients with ER-positive disease, there is insufficient evidence to recommend the use of **multigene profiling assays** to inform clinical decision making for late risk of recurrence. A high-risk score using Prosigna or EndoPredict prognosticates for late recurrence; however, evidence is lacking that these tests predict for benefit of extended adjuvant endocrine treatment beyond five years. (Consensus-based; Evidence Quality: Lack of evidence; Recommendation Strength: Weak). |

| | |
|---|---|
| ESMO [Senkus *et al.*, 2015] | |
| In case of uncertainty regarding indications for adjuvant chemotherapy (after consideration of other tests), gene expression assays, such as MammaPrint, **Oncotype DX**, **Prosigna** and **Endopredict**, may be used, where available. These assays can determine the individual's recurrence risk as well as potentially predict the benefit of chemotherapy [IV, A] | |
| SEOM [Colomer *et al.*, 2018] | |
| Conclusion:<br>In node-negative ER-positive breast cancer patients, one of several available genetic prognostic platforms (MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna or EndoPredict) may be used in order to establish a prognostic category and to discuss with the patient whether adjuvant treatment may be limited to hormonal therapy. (Pas de grade) | |

AJCC : American Joint Commission of Cancer; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CCO : Cancer Care Ontario; EGTM : European Group on Tumor Markers; ESMO : European Society for Medical Oncology; N0 : aucun envahissement des ganglions lymphatiques; N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques; N1mi : micrométastase dans un ganglion lymphatique; N+ : un ou plusieurs ganglions lymphatiques envahis; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SEOM : Spanish Society for Medical Oncology. Note : Les niveaux de preuve et de recommandation pour chacune des organisations sont indiqués à l'annexe H.

**Tableau G.2 Changement dans la classification TNM 8e édition AJCC [Giuliano *et al.*, 2017]**

| CHANGEMENT | DÉTAILS | NIVEAU DE PREUVE |
|---|---|---|
| Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—21-gene recurrence score (Oncotype DX) | For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 21-gene (Oncotype DX) recurrence score less than 11, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0, and the tumor is staged using the AJCC prognostic stage group table as stage I. | I |
| Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—EndoPredict | For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 12-gene (EndoPredict) low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0. | II |
| Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—PAM50 (Prosigna) | For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a PAM50 risk–of-recurrence score in the low range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0. | II |

Note : Les niveaux de preuve et de recommandation sont indiqués à l'annexe H.

**Tableau G.3. Critères de classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (8e édition 2017) (adapté de Giuliano *et al.*, 2017)**

| TUMEUR PRIMITIVE (T) | |
|---|---|
| **CATÉGORIE** | **CRITÈRES** |
| Tx | Tumeur primitive impossible à évaluer |
| T0 | Aucun signe de tumeur primitive |
| Tis (DCIS) | Carcinome canalaire *in situ* |
| Tis (Paget) | Maladie de Paget du mamelon non associée à un carcinome invasif sous-jacent ou DCIS dans le parenchyme du sein sous-jacent |
| T1 | Tumeur dont le diamètre est ≤ 20 mm |
| T1mic | Tumeur dont le diamètre est ≤ 1 mm |
| T1a | Tumeur dont le diamètre est > 1 mm, mais ≤ 5 mm |
| T1b | Tumeur dont le diamètre est > 5 mm, mais ≤ 10 mm |
| T1c | Tumeur dont le diamètre est > 10 mm, mais ≤ 20 mm |
| T2 | Tumeur dont le diamètre est > 20 mm, mais ≤ 50 mm |
| T3 | Tumeur dont le diamètre est > 50 mm |
| T4 | Tumeur de n'importe quel diamètre envahissant la paroi thoracique ou la peau |
| T4a | Tumeur étendue à la paroi thoracique, ne comprenant pas seulement l'adhérence au muscle pectoral ou son invasion |
| T4b | Ulcération ou nodules satellites ipsilatéraux sur la peau du même sein et/ou œdème (y compris peau d'orange) qui ne répondent pas aux critères du carcinome inflammatoire |
| T4c | Caractéristiques T4a et T4b présentes |
| T4d | Carcinome inflammatoire |

| ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (À L'EXAMEN CLINIQUE – cN) | |
|---|---|
| **CATÉGORIE** | **CRITÈRES** |
| cNX | Ganglions lymphatiques régionaux impossibles à évaluer (par exemple des ganglions préalablement excisés) |
| cN0 | Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux (par imagerie ou examen clinique) |
| cN1 | Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux, qui sont mobiles |
| cN1mi | Micrométastases (environ 200 cellules, de taille > 0,2 mm, mais ≤ 2,0 mm) |
| cN2 | Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux, qui sont fixées les unes aux autres (enchevêtrées) ou à d'autres structures; ou métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases dans les ganglions axillaires |
| cN2a | Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux qui sont fixées les unes aux autres (enchevêtrées) ou à d'autres structures |
| cN2b | Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases dans les ganglions axillaires |
| cN3 | Métastases dans les ganglions lymphatiques sous-claviculaires ipsilatéraux (axillaires de niveau III) avec ou sans implication de ganglions axillaires (niveaux I et II); ou<br>Métastases des ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II; ou<br>Métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux |
| cN3a | Métastases dans les ganglions lymphatiques sous-claviculaires ipsilatéraux (axillaires de niveau III) |
| cN3b | Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires |
| cN3c | Métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux |
| **ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (À L'EXAMEN PATHOLOGIQUE – pN)** | |
| pNX | Ganglions lymphatiques régionaux impossibles à évaluer |
| pN0 | Absence de métastases dans les ganglions régionaux ou présence de cellules tumorales isolées CTI à l'examen histologique |
| pN0(i+) | CTI seulement dans les ganglions régionaux (les amas de cellules sont ≤ 0,2 mm) |
| pN0(mol+) | Étude moléculaire positive (RT-PCR), absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional lors de l'examen histologique ou de l'analyse immunohistochimique. Aucun CTI détecté. |
| pN1 | Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires et/ou métastases dans les ganglions mammaires internes cliniquement négatifs avec micrométastases ou macrométastases par biopsie de ganglion sentinelle |
| pN1mi | Micrométastases (environ 200 cellules dont le diamètre est > à 0,2 mm, mais ≤ 2,0 mm) |
| pN1a | Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, au moins une métastase dont le diamètre est > 2,0 mm |
| pN1b | Métastases dans les ganglions mammaires internes sentinelles ipsilatéraux, excluant les CTI |
| pN1c | Combinaison des caractéristiques de pN1a et pN1b |
| pN2 | Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou métastases décelées dans des ganglions mammaires internes ipsilatéraux par imagerie, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire |
| pN2a | Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm |
| pN2b | Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec ou sans confirmation microscopique et absence de métastases aux ganglions axillaires à l'examen pathologique |
| pN3 | Métastases dans au moins 10 ganglions axillaires ou sous-claviculaires (niveau III axillaire); ou<br>Métastases dans des ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence d'au moins un ganglion axillaire (niveaux I et II) tel que déterminé par imagerie; ou |

| | |
|---|---|
| | Métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et micrométastases ou macrométastases dans des ganglions mammaires internes ipsilatéraux décelés par biopsie sur ganglion sentinelle et ayant échappé à l'examen clinique; ou<br>Métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux |
| pN3a | Métastases dans 10 ganglions axillaires (au moins un amas cellulaire de plus de 2,0 mm); ou<br>Métastases dans les ganglions sous-claviculaires (ganglions axillaires niveau III) |
| pN3b | pN1a ou pN2a en présence de cN2b (ganglions mammaires internes positifs par imagerie; ou<br>pN2a en présence de pN1b |
| pN3c | Métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux |
| **MÉTASTASES À DISTANCE** | |
| **CATÉGORIE** | **CRITÈRES** |
| M0 | Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance |
| cM0(i+) | Aucune preuve clinique ou radiographique de métastases à distance malgré la présence de cellules tumorales; ou<br>Absence de dépôt d'amas cellulaire > 0,2 mm à la suite d'un examen microscopique malgré la présence de cellules tumorales; ou<br>Absence de cellules tumorales dans le sang, la moelle osseuse ou autres ganglions tissulaires non régionaux chez la patiente asymptomatique tel que déterminé selon une approche moléculaire |
| M1 | Métastases à distance détectées par approche clinique classique ou radiographique et/ou présence de métastases avec une taille > 0,2 mm tel que démontré par approche histologique |

CTI : cellules tumorales isolées

Note : Le carcinome lobulaire *in situ* est une entité bénigne et il est éliminé de la 8$^{e}$ édition du TNM.

## Tableau G.4 Stade anatomique et groupes pronostiques

| STADE | TUMEUR (T) | GANGLIONS (N) | MÉTASTASES (M) |
|---|---|---|---|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | N'importe quel T | N3 | M0 |
| IV | N'importe quel T | N'importe quel N | M1 |

# ANNEXE H

## Niveau de preuve des recommandations des organisations mentionnées à l'annexe G

### Tableau H.1 Critères d'évaluation de la preuve utilisés par l'AJCC[1]

| Niveau de preuve | | | |
|---|---|---|---|
| ***I*** | ***II*** | ***III*** | ***IV*** |
| La preuve disponible inclut des résultats cohérents issus de plusieurs études appropriées. | La preuve disponible est basée sur ≥ 1 étude appropriée soutenue par une validation externe. | La preuve disponible est problématique. | La preuve disponible est inexistante. |

[1] AJCC Cancer Staging System, 8th Edition, disponible à :
https://cancerstaging.org/About/news/Documents/NCRA%20AJCC%20Cancer%20Staging%20Manual%208th%20Edition%20Update.pdf.

### Tableau H.2 Critères d'évaluation de la preuve et de la force de recommandation utilisés par l'ASCO[1]

| | Niveau de preuve ou de recommandation | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Niveau de preuve** | ***Élevé*** | ***Intermédiaire*** | ***Faible*** | ***Insuffisant*** |
| | Confiance élevée dans le fait que la preuve disponible reflète la portée et la direction réelles de l'effet net (l'équilibre des bénéfices contre les effets indésirables). Des recherches supplémentaires sont très peu susceptibles de modifier l'ampleur ou la direction de l'effet net. | Confiance intermédiaire dans le fait que la preuve disponible reflète la portée et la direction réelles de l'effet net. Des recherches supplémentaires sont peu susceptibles de modifier la direction de l'effet net, mais l'ampleur pourrait être affectée | Confiance faible dans le fait que la preuve disponible reflète l'ampleur et la direction réelles de l'effet net. Des études supplémentaires pourraient changer l'ampleur et/ou la direction de l'effet net. | La preuve est insuffisante pour discerner l'ampleur et la direction réelles de l'effet net. Des recherches supplémentaires pourraient être pertinentes. Le recours à un consensus d'experts pourrait fournir des orientations jusqu'à ce des preuves supplémentaires soient disponibles. |
| **Classification** | ***Élevé*** | ***Modéré*** | ***Faible*** | |
| | Confiance élevée dans le fait que les recommandations reflètent les meilleures pratiques. Cette confiance est basée sur :<br>• un niveau de preuve élevé qui soutient un effet net réel (les bénéfices excèdent les risques);<br>• des résultats cohérents sans exception ou avec exceptions mineures;<br>• soucis mineurs ou aucune inquiétude à propos de la qualité d'études; | Confiance modérée dans le fait que les recommandations reflètent les meilleures pratiques. Cette confiance est basée sur :<br>• un bon niveau de preuve qui soutient un effet net réel (les bénéfices excèdent les risques);<br>• des résultats cohérents avec peu d'exceptions ou avec des exceptions mineures;<br>• soucis mineurs et/ou quelques | Certaine confiance dans le fait que les recommandations reflètent les meilleures pratiques. Cette confiance est basée sur :<br>• un niveau de preuve limité qui soutient l'effet net réel (les bénéfices excèdent les risques);<br>• des résultats cohérents avec des exceptions importantes;<br>• des inquiétudes à propos de la qualité d'études; | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | et/ou<br>• l'étendue de l'accord entre les experts consultés.<br>D'autres considérations peuvent également justifier une recommandation élevée. | inquiétudes concernant la qualité d'études;<br>et/ou<br>• l'étendue de l'accord entre les experts consultés.<br>D'autres considérations peuvent également justifier une recommandation modérée. | et/ou<br>• l'étendue de l'accord entre les experts consultés.<br>D'autres considérations peuvent également justifier une recommandation faible. | |

[1] ASCO Guidelines, disponible à : https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2018-Ratings-Evidence-Recommendations.pdf.

**Tableau H.3 Critères d'évaluation de la preuve utilisés par Action Cancer Ontario [Chang *et al.*, 2016]**

| Niveau de la preuve | | | |
|---|---|---|---|
| ***I*** | ***II*** | ***III*** | ***IV*** |
| IA :<br>La preuve a été générée par une ECR élaborée en fonction du biomarqueur ou test comme intervention.<br><br>IB :<br>La preuve a été générée par ≥ 2 ECR prospectives élaborées pour examiner une intervention différente du test ou du biomarqueur.<br>Les échantillons archivés sont analysés de façon rétrospective pour évaluer le biomarqueur ou le test et les résultats obtenus sont cohérents. | La preuve a été générée par :<br>• une ECR prospective élaborée pour examiner une intervention différente du test ou du biomarqueur. Les échantillons archivés sont analysés de façon rétrospective pour évaluer le biomarqueur<br><br>• les résultats contradictoires issus de plusieurs EC prospectives élaborées pour examiner une intervention différente du test ou du biomarqueur. Les échantillons archivés sont analysés de façon rétrospective pour évaluer le biomarqueur.<br>ou<br>• ≥ 2 études rapportant une analyse rétrospective d'échantillons archivés dans le cadre de registres observationnels générés de façon prospective.<br>Le traitement et le suivi des patients se conforment aux standards de soins.<br>Les résultats obtenus sont cohérents. | La preuve a été générée par :<br>• une étude rapportant les résultats d'analyses rétrospectives d'échantillons archivés dans le cadre de registres observationnels générés de façon prospective. Le traitement et le suivi des patients se conforment aux standards de soins.<br><br>ou<br>• les résultats contradictoires issus de plusieurs études rapportant les résultats d'analyses rétrospectives d'échantillons archivés dans le cadre de registres observationnels générés de façon prospective. Le traitement et le suivi des patients se conforment aux standards de soins. | La preuve est fournie par des études rétrospectives. Ce niveau de preuve est insuffisant pour déterminer l'utilité clinique. |

Note : L'échelle de gradation de la force des recommandations n'a pas été décrite dans la publication de Chang *et al.*, 2016 et n'a pu être été repérée sur le site d'Action Cancer Ontario.

**Tableau H.4 Critères d'évaluation de la preuve et de la force de recommandation utilisés par EGTM**[1]

<table>
<tr><th></th><th colspan="4">Niveau de preuve ou de recommandation</th></tr>
<tr><td>Niveau de preuve</td><td>I</td><td>II</td><td>III</td><td>IV-V</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>IA :<br>EC prospective conçue pour répondre à la question du marqueur tumoral</td><td rowspan="2">IIB<br>Aucune ou plusieurs EC prospectives avec résultats non concordants, non conçues pour répondre à la question du marqueur tumoral, mais dont la conception aborde la question de son utilité. Les échantillons archivés sont utilisés par l'étude.<br>IIC<br>Deux EC prospectives observationnelles avec des résultats concordants (registre) dans le cadre desquelles le traitement et le suivi se conforment aux standards de soins.</td><td rowspan="2">IIIC<br>Aucune EC prospective observationnelle (registre) ou études avec des résultats concordant ou non dont le traitement et le suivi effectués se conforment aux standards de soins.</td><td rowspan="2">IVC-VC<br>Les études de niveau de preuve IV et V ne sont pas satisfaisantes pour la détermination de l'utilité clinique.</td></tr>
<tr><td>IB : 1 ou plus EC prospectif avec résultats concordants non conçus pour répondre à la question du marqueur tumoral, mais dont la conception aborde la question de son utilité. Les échantillons archivés sont utilisés par l'étude.</td></tr>
<tr><td>Classification</td><td colspan="4">L'échelle de gradation n'a pas été décrite dans la publication de Duffy et al., 2017 et n'a pu être été repérée sur le site de l'organisation.</td></tr>
</table>

[1] L'échelle utilisée est celle décrite par Simon *et al.*, 2009.

**Tableau H.5 Critères d'évaluation de la preuve et de la force de recommandation utilisés par ESMO [Senkus *et al.*, 2015]**

| | **Niveau de preuve ou de recommandation** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Niveau de preuve** | ***I*** | ***II*** | ***III*** | ***IV*** | ***V*** |
| | La preuve a été générée par :<br>• ≥ 1 EC contrôlé et *randomisé* de bonne qualité méthodologique (faible potentiel de biais) et de grande envergure;<br>ou<br>• méta-analyse d'EC *randomisés* sans hétérogénéité et bien réalisée. | La preuve a été générée par :<br>• de petites études *randomisées*;<br>• des études d'envergure dans le cadre desquelles un biais est suspecté (moins bonne qualité méthodologique);<br>• méta-analyse des types d'études mentionnées ci-dessus;<br>ou<br>• des études pour lesquelles une hétérogénéité démontrée. | La preuve a été générée par des études prospectives de cohortes. | La preuve a été générée par des études rétrospectives de cohortes ou de cas-témoins | La preuve a été générée par :<br>• des études sans groupe témoin;<br>• des études de cas;<br>ou<br>• des opinions d'experts. |
| **Classification** | ***A*** | ***B*** | ***C*** | ***D*** | ***E*** |
| | Fortement recommandé : un niveau de preuve élevé soutient l'efficacité et des bénéfices cliniques substantiels. | Généralement recommandé : un niveau de preuve élevé ou modéré soutient l'efficacité. Les bénéfices cliniques sont limités. | Optionnel : le niveau de preuve est insuffisant pour démontrer l'efficacité. Alternativement, les bénéfices peuvent ne pas être supérieurs aux risques ou inconvénients (événements indésirables, coûts, etc.). | Généralement pas recommandé : preuve modérée du manque d'efficacité ou révélant des résultats cliniques indésirables. | Jamais recommandé : preuve élevée contre l'efficacité ou révélant des résultats cliniques indésirables. |

**Tableau H.6 Critères d'évaluation de la preuve et de consensus utilisés par le NCCN [NCCN, 2017]**

| Niveau de preuve et de consensus | | |
|---|---|---|
| ***1*** | ***2*** | ***3*** |
| Basé sur un niveau de preuve de haute qualité, consensus uniforme sur le fait que l'intervention est appropriée. | **2A :**<br>Basé sur un niveau de preuve de qualité moindre, consensus uniforme sur le fait que l'intervention est appropriée. | Différends majeurs à propos du caractère approprié du traitement, et ce, indépendamment du niveau de preuve. |
| | **2B :**<br>Basé sur un niveau de preuve de qualité moindre, consensus sur le fait que l'intervention est appropriée. | |

**Tableau H.7 Critères d'évaluation de la preuve et de la force de recommandation utilisés par SEOM [Garcia-Saenz *et al.*, 2015]**

| | Niveau de preuve ou de recommandation | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Niveau de preuve** | ***I*** | ***II*** | ***III*** | | |
| | La preuve a été générée par ≥ 1 EC contrôlé et *randomisé* de façon appropriée. | La preuve a été générée par :<br>• ≥ 1 EC bien conçu, sans *randomisation*;<br>• étude analytique de cohortes ou de cas-témoins (préférablement > 1 centre);<br>• Plusieurs séries chronologiques;<br>ou<br>• des résultats remarquables d'expériences non contrôlées. | La preuve est constituée d'opinions d'experts respectés et est basée sur une expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts. | | |
| **Classification** | ***A*** | ***B*** | ***C*** | ***D*** | ***E*** |
| | La recommandation d'utilisation est soutenue par un bon niveau de preuve. | La recommandation d'utilisation est soutenue par un niveau de preuve modéré. | Un niveau de preuve faible soutient la recommandation. | Un niveau de preuve modéré soutient une recommandation contre l'utilisation. | Un bon niveau de preuve soutient une recommandation contre l'utilisation. |

# ANNEXE I

## Résumé des essais cliniques *randomisés* prospectifs en cours

| Essai (phase) | Groupe d'étude | Objectif primaire | Admissibilité | Période de l'étude (statut actuel) |
|---|---|---|---|---|
| NEOPAL<br>2014-002560-33<br>n = 180 | France – FPS Health –DGM (UNICANCER) | • Déterminer l'efficacité d'une CTad 3FEC-3 Docetaxel contre letrozole + palbociclib sur les cancers du sein Luminal (tel que définis par PAM50) de stades II-IIIA<br>• Évaluer la valeur prédictive positive du ROR de Prosigna[MC] sur la réponse tumorale et clinique<br>• Groupe de traitement : la cohorte N- ne sera pas *randomisée*<br>• Groupes Luminal A N+ et Luminal B (RO+ HER2-) sont *randomisés*<br>La survie sans progression et la survie sans maladie seront évaluées | ○ Femmes ≥ 18 ans<br>○ Ménopausées<br>○ RO+, HER2-<br>○ Cancer du sein invasif NOS<br>○ Stade II-IIIA<br>○ Candidate à la CTad<br>○ Luminal A N-/+<br>ou<br>Luminal B (RO+, HER2) | Le statut n'est pas défini<br>(juin 2015 - n.s.) |
| OPTIMA *<br>(phase III)<br>SRCTN42400492<br>n = 4 500 | OPTIMA Trial Management Group (Health Technology Assessment Programme) | • Identifier une méthode de sélection du traitement qui réduira l'utilisation de la CT chez les patientes HR+ sans affecter la survie sans maladie, la survie sans maladie à distance et la survie globale sur une période de 10 ans<br>• Établir le coût-efficacité de la sélection du traitement dirigé par les résultats de tests comparativement aux pratiques courantes.<br>• Groupes de traitement : Option 1- Traitement selon les normes de soins; Option 2- Les patientes recevront un traitement en fonction du résultat d'Oncotype DX[MC]: RS > 25, CTad suivi par une HT ou si RS ≤ 25, HT seule<br>• Un comparatif avec les résultats obtenus par Prosigna[MC] sera réalisé. | Les critères modifiés en septembre 2015 :<br>Femmes et hommes<br>> 40 ans<br>RO+, HER2-<br>N+ ou N- et taille de tumeur > 30 mm<br>N1mi (> 0,2-2 mm) ou amas de cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm) | En cours de recrutement jusqu'au 30 septembre 2019<br>(juin 2012 à septembre 2023) |
| NCT01805271<br>n = 1 984 | UNICANCER | • Évaluer les bénéfices de l'ajout de l'everolimus au HTad après 2 ans sur la survie sans maladie, la survie globale et la survie sans récidive à distance<br>• Évaluer l'impact de l'everolimus sur les taux de cancer secondaire<br>• Groupes de traitement :<br>HT+ Everolimus<br>HT + placébo | ○ Femme ≥ 18 ans à risque élevé de récidive :<br>- ≥4 ganglions + à la résection<br>- 1 ganglion + après CTneo<br>- 1-3 ganglions + EPclin ≥ 3,32867<br>○ RO+/ RP+ ou RO+/RP- et HER2- | En cours de recrutement<br>(2013-03 à 2031-06) |

CCIS : carcinome canalaire *in situ*; cm : centimètre; CT : chimiothérapie; ECR : essai clinique *randomisé*; HER2- : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif; HT : hormonothérapie; pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie; pN1 : envahissement de 1 à 3 ganglions à l'anatomopathologie; n.s. : non spécifié; RH+ : récepteurs hormonaux positifs; SR : indice de récidive.

* Le protocole a été modifié en cours d'étude pour exclure les patientes atteintes d'un cancer de stade N1mi.

# ANNEXE J

## Qualité méthodologique des études

**Tableau J.1 Évaluation de la qualité : EndoPredict$^{MC}$ (outil QUADAS-2)**

| Questions | Sestak *et al.*, 2018 | Buus *et al.*, 2016 | Varga *et al.*, 2013 |
|---|---|---|---|
| 1. Les patientes ont-elles été recrutées de manière consécutive ou aléatoire? | Oui | Oui | Non |
| 2. A-t-on évité le plan cas-témoins? | Oui | Oui | Non |
| 3. A-t-on évité les exclusions inappropriées? | Oui | Oui | Incertain |
| Risque de biais | Faible | Faible | Élevé |
| 4. A-t-on interprété les résultats du test index sans connaître les résultats du test de référence? | Oui | Oui | Oui |
| 5. Est-ce que les conditions analytiques étaient fixées à l'avance et ont été respectées? (modification de la question originale) | Non | Incertain | Incertain |
| Taille de l'échantillon et analyses statistique | Non | Non | Non |
| Risque test index | Élevé | Incertain | Incertain |
| 6. Le test de référence est-il susceptible de classifier correctement la maladie visée? | Oui | Oui | s.o. |
| 7. A-t-on interprété les résultats du test de référence sans connaître les résultats du test index? | s.o. | s.o. | s.o. |
| Risque de test référence | Faible | Faible | s.o. |
| 8. Le délai entre le ou les tests index et le test de référence est-il approprié? | s.o. | s.o. | s.o. |
| 9. Les patientes ont-elles toutes été soumises au test de référence? | Oui | Oui | Oui |
| 10. Les patientess ont-elles toutes passées le même test de référence? | Oui | Oui | Oui |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11. Les patientes ont-elles toutes été incluses dans l'analyse? | Oui | Oui | Oui |
| Risque lié à l'obtention de fonds de recherche ou lien d'intérêts avec le fabricant | Élevé | Élevé | Élevé |
| Sélection des patientes | Faible | Faible | Faible |
| Test index | Élevé | Faible | Faible |
| Test de référence | Faible | Faible | Faible |
| Commentaires | • Même échantillons que dans l'étude de Buus *et al.*, 2016;<br>• La proportion d'échantillons représente 8 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• Absence de concordance entre les résultats obtenus avec les différents tests. | • La proportion d'échantillons représente 10 % de la cohorte originale;<br>• Le niveau de concordance est fourni seulement pour une population mixte N0 et N+;<br>• Absence de femmes préménopausées. | • Nombre restreint d'échantillons;<br>• Le niveau de concordance est fourni seulement pour une population mixte N0 et N+;<br>• La durée de l'étude ne permet pas d'évaluer la validité clinique;<br>• La durée du suivi ne permet pas de juger de la validité clinique des tests ou de la meilleure performance pronostique. |
| **Évaluation de la qualité méthodologique** | Moyenne | Moyenne | Faible |

**Tableau J.2 Évaluation de la qualité : Prosigna[MC] (outil QUADAS-2)**

| Questions | Laenkholm *et al.*, 2018 | Sestak *et al.*, 2018 | Ohnstad *et al.*, 2017 | Alvarado *et al.*, 2015 | Gnant *et al.*, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Les patientes ont-elles été recrutées de manière consécutive ou aléatoire? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 2. A-t-on évité le plan cas-témoin? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 3. A-t-on évité les exclusions inappropriées? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Risque de biais | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| 4. A-t-on interprété les résultats du test index sans connaître les résultats du test de référence? | Oui | Oui | Incertain | Oui | Oui |
| 5. Est-ce que les conditions analytiques étaient fixées à l'avance et ont été respectées? (modification de la question originale) | Oui | Non | Oui | Oui | Oui |
| Taille de l'échantillon et analyses statistique | Oui | Non | Oui | Non | Oui |
| Risque test index | Faible | Élevé | Incertain | Élevé | Faible |
| 6. Le test de référence est-il susceptible de classifier correctement la maladie visée? | Oui | Oui | Oui | s.o. | Oui |
| 7. A-t-on interprété les résultats du test de référence sans connaître les résultats du test index? | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. |
| Risque de test référence | Faible | Faible | Faible | s.o. | Faible |
| 8. Le délai entre le ou les tests index et le test de référence est-il approprié? | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. |
| 9. Les patientes ont-elles toutes été soumises au test de référence? | Oui | Oui | Oui | s.o. | Oui |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10. Les patientess ont-elles toutes passées le même test de référence? | Oui | Oui | Oui | s.o. | Oui |
| 11. Les patientes ont-elles toutes été incluses dans l'analyse? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Risque lié à l'obtention de fonds de recherche ou lien d'intérêts avec le fabricant | Élevé | Élevé | Élevé | Élevé | Élevé |
| Sélection des patientes | Faible | Faible | Faible | Élevé | Faible |
| Test index | | Élevé | Faible | Faible | Faible |
| Test de référence | Faible | Faible | Faible | s.o. | Faible |
| Commentaires | • La proportion d'échantillons représente 100 % de la population HER2- RO+;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• Étude d'une cohorte nationale traitée en fonction des normes de pratique en vigueur entre janvier 2000 et décembre 2003 au Danemark. | • Les données rapportées sont redondantes avec la publication de Buus *et al.*, 2016;<br>• La proportion d'échantillons représente 8 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• Absence de concordance entre les résultats obtenus avec les différents tests. | • Les calculs de l'indice ROR et la classification en fonction du risque ont été réalisés par NanoString Technologies$^{MC}$ Inc;<br>• 50,7 % des patientes n'ont reçu aucun traitement adjuvant;<br>• Les patientes venaient d'un seul établissement et constituent 71,0 % de la cohorte originale (Oslo-1);<br>• Le nombre de patientes incluses dans les analyses de sous-groupes est restreint. | • Absence de femmes préménopausées;<br>• Les échantillons étaient restreints à 52 patientes et provenaient d'un seul établissement;<br>• Longueur du suivi insuffisante pour repérer le test avec la meilleure valeur pronostique. | • La proportion d'échantillons représente 6,5 % et 27,1 % des patientes des cohortes originales ATAC et ABCSG-8, respectivement;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• La population étudiée recoupe partiellement celle de Gnant *et al.*, 2014. |
| **Évaluation de la qualité méthodologique** | Moyenne | Faible | Moyenne | Faible | Moyenne |

**Tableau J.3 Évaluation de la qualité : Prosigna[MC] (outil QUADAS-2) *(suite)***

| Questions | Sestak *et al.*, 2015 | Filipits *et al.*, 2014 | Gnant *et al.*, 2014 | Dowsett *et al.*, 2013 | Sestak *et al.*, 2013 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Les patients ont-elles été recrutées de manière consécutive ou aléatoire? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 2. A-t-on évité le plan cas-témoin? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 3. A-t-on évité les exclusions inappropriées? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Risque de biais | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| 4. A-t-on interprété les résultats du test index sans connaître les résultats du test de référence? | Incertain | Incertain | Oui | Oui | Oui |
| 5. Est-ce que les conditions analytiques étaient fixées à l'avance et ont été respectées? (modification de la question originale) | Oui | Oui | Oui | Non | Non |
| Taille de l'échantillon et analyses statistique | Oui | Non | Oui | Non | Non |
| Risque test index | Incertain | Incertain | Faible | Élevé | Élevé |
| 6. Le test de référence est-il susceptible de classifier correctement la maladie visée? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 7. A-t-on interprété les résultats du test de référence sans connaître les résultats du test index? | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. |
| Risque de test référence | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| 8. Le délai entre le ou les tests index et le test de référence est-il approprié? | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. | s.o. |
| 9. Les patientes ont-elles toutes été soumises au test de référence? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10. Les patientes ont-elles toutes passées le même test de référence? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 11. Les patientes ont-elles toutes été incluses dans l'analyse? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Risque lié à l'obtention de fonds de recherche ou lien d'intérêts avec le fabricant | Élevé | Élevé | Élevé | Élevé | Élevé |
| Sélection des patientes | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| Test index | Faible | Faible | Faible | Élevé | Élevé |
| Test de référence | Faible | Faible | Faible | Faible | Faible |
| Commentaires | • La proportion d'échantillons représente 9,2 % et 33,0 % des cohortes originales d'ATAC et d'ABCSG-8, respectivement;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• Les niveaux de discordance auraient pu être évalués en fonction de l'envahissement ganglionnaire. | • La proportion des échantillons inclus représente 31,9 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• Les taux de survie sans récidive à distance n'ont pas été spécifiés. | • La proportion des échantillons inclus représente 27,1 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées. | • La proportion des échantillons inclus représente 18,2 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• ARN extrait par Genomic Health$^{MC}$ Inc – selon la tolérance aux interférences d'Oncotype DX$^{MC}$;<br>• Les tests étaient réalisés à l'insu du devenir clinique. Il n'est pas certain que le résultat d'ODX était masqué;<br>• Les auteurs n'ont pas tenté d'identifier le test le plus exact;<br>• La proportion d'échantillons HER2+ dans la population N+ n'est plus disponible. | • La proportion des échantillons inclus représente 24,4 % de la cohorte originale;<br>• Absence de femmes préménopausées;<br>• L'étude ne considère que les patientes de l'UK;<br>• Les taux de récidive à distance ou de survie sans récidive à distance auraient pu être évalués. |
| **Évaluation de la qualité méthodologique** | Moyenne | Moyenne | Moyenne | Moyenne | Moyenne |

# ANNEXE K

## Appréciation globale du niveau de la preuve scientifique de l'évaluation

**Appréciation globale du niveau de la preuve scientifique de l'évaluation d'EndoPredict[MC]**

| PARAMÈTRES | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE *(NIVEAU)* | | | CONSTAT *(NIVEAU GLOBAL)* |
|---|---|---|---|---|
| | QUALITÉ | COHÉRENCE | TRANSFÉRABILITÉ | |
| **Utilité clinique** | Aucune étude recensée.<br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant de se prononcer sur l'utilité clinique d'EndoPredict[MC].<br>**(Insuffisant)** |
| **Validité clinique -** *Valeur prédictive* | Aucune étude recensée.<br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br>**(Insuffisante)** | Aucune donnée n'appuie l'évaluation<br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant de se prononcer sur la valeur prédictive d'EndoPredict[MC]<br>**(Insuffisant)** |
| **Validité clinique –** *Valeur pronostique* | ***Plan d'études :***<br>• 2 EPR : cohorte TransATAC;<br>• 1 ER : série de 34 patientes : processus de recrutement non détaillé.<br>***Risque de biais*** *:* modéré<br>**(Qualité faible)** | Les données disponibles sont trop limitées pour permettre l'évaluation de la cohérence de la valeur pronostique.<br>**(Cohérence faible)** | 2 EPR : femmes ménopausées N0 ou N+ (même cohorte étudiée dans ces 2 études).<br>1 ER : seuls les résultats de concordance avec Oncotype DX[MC] ont été examiné dans une population mixte pré et postménopausée N0 et N+.<br>L'acceptabilité et les préférences de la population cible n'ont pas été évaluées.<br>**(Transférabilité moyenne)** | Les données disponibles suggèrent que la valeur pronostique d'EndoPredict[MC] est semblable à celle d'Oncotype DX[MC] chez les patientes N0 et supérieure chez les patientes N+. La preuve scientifique est limitée.<br>**(Faible)** |
| **Validité analytique** | Deux études disponibles.<br>***Risque de biais*** *:* modéré<br>**(Qualité moyenne)** | Deux études ont évalué la concordance des résultats d'analyse.<br>**(Cohérence moyenne)** | Deux études permettent d'évaluer la transférabilité de la réalisation du test dans les établissements à l'extérieur des laboratoires du concepteur.<br>**(Transférabilité moyenne)** | La validité analytique d'EndoPredict[MC] semble adéquate.<br>**(Moyen)** |

EPR : étude prospective-rétrospective; ER : étude rétrospective

**Appréciation globale du niveau de la preuve scientifique de l'évaluation de Prosigna[MC].**

| PARAMÈTRES | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE *(NIVEAU)* | | | CONSTAT |
|---|---|---|---|---|
| | **QUALITÉ** | **COHÉRENCE** | **TRANSFÉRABILITÉ** | ***(NIVEAU GLOBAL)*** |
| **Utilité clinique** | Aucune étude recensée.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant de se prononcer sur l'utilité clinique de Prosigna[MC]<br>**(Insuffisant)** |
| **Validité clinique -** *Valeur prédictive* | Aucune étude recensée.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant l'évaluation.<br><br>**(Insuffisante)** | Absence de données permettant de se prononcer sur la valeur prédictive de Prosigna[MC]<br>**(Insuffisant)** |
| **Validité clinique –** *valeur pronostique* | ***Plan d'études :***<br>7 EPR : 2 cohortes : ATAC, ABCSG-8<br>1 EP : 1 série de 52 patientes<br>2 ER : 2 cohortes : DBCG et OSLO-1<br><br>***Risque de biais :*** modéré<br><br>(**Qualité moyenne)** | ***N0 :***<br>• SSRD-ROR: EPR : (5/5)<br>• RRI : SSRD-ROR : EPR : (2/2)<br>• SSRD – Sous-type intrinsèque : EPR : (3/3)<br>• RRI SSRD – Sous-type intrinsèque (1/1)<br>• SSCS*: ER (1/1)<br>• Concordance Prosigna[MC]/Oncotype DX[MC] : 1EPR + 1 EP de 52 cas (2/2)<br>***N+ :***<br>• SSRD-ROR : EPR : (4/4)<br>• RRI : SSRD-ROR : EPR : (2/2**)<br>• SSRD – Sous-type intrinsèque EPR : (2/2)<br>• RRI : SSRD – Sous-type intrinsèque (1/1)<br>• Concordance Prosigna[MC]/Oncotype DX[MC] : 1EPR + 1 EP de 52 cas<br>**(Cohérence élevée)** | EPR : population de femmes ménopausées (7/7)<br>EP : population mixte de patientes consécutifs pré et postménopausées (1/1)<br>ER : population mixte de toutes les patientes pré et postménopausées (1/2)<br><br>L'acceptabilité et les préférences de la population cible n'ont pas été évaluées.<br><br>**(Transférabilité moyenne)** | La valeur pronostique de Prosigna[MC] est apparentée à celle d'Oncotype DX[MC] chez les patientes N0 et supérieure chez les patientes N+.<br><br>**(Moyen-élevé)** |
| **Validité analytique** | Une étude disponible<br>***Risque de biais :*** modéré<br><br>**(Qualité moyenne)** | Une étude a évalué la concordance des résultats d'analyse.<br><br>**(Cohérence moyenne)** | Une étude permet d'évaluer la transférabilité de la réalisation du test dans les établissements à l'extérieur des laboratoires du développeur.<br>(**Transférabilité moyenne)** | La validité analytique de Prosigna[MC] semble adéquate.<br><br>**(Moyen)** |

EP : étude prospective; EPR : étude prospective-rétrospective; ER : étude rétrospective; RRI : ratio de risque instantané; SSRD - ROR : survie sans récidive à distance après une stratification du risque par l'indice ROR; SSCS : survie spécifique au cancer du sein; SSRD - Sous-type intrinsèque : survie sans récidive à distance après une stratification du risque par le sous-type moléculaire intrinsèque

*Population de patientes atteinte d'un cancer du sein RO+, HER2, pT1pN0 sans traitement adjuvant **études de Filipits *et al.*, 2014 et de Sestak *et al.*, 2015.

# RÉFÉRENCES


Alberta Health Services (AHS). Adjuvant systemic therapy for early stage (lymph node negative and lymph node positive) breast cancer. Edmonton, AB : AHS; 2018. Disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-adjuvant-systemic-therapy-breast.pdf.

Alberti C, Timsit JF, Chevret S. Analyse de survie : le test du logrank. Rev Mal Respir 2005;22(5 Pt 1):829-32.

Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, Cherbavaz DB, Sing AP, Baehner FL, et al. A prospective comparison of the 21-gene Recurrence Score and the PAM50-based Prosigna in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. Adv Ther 2015;32(12):1237-47.

Arpino G, Generali D, Sapino A, Del Mastro L, Frassoldati A, de Laurentis M, et al. Gene expression profiling in breast cancer: A clinical perspective. Breast 2013;22(2):109-20.

Berse B et Lynch JA. Molecular diagnostic testing in breast cancer. Semin Oncol Nurs 2015;31(2):108-21.

Blank PR, Filipits M, Dubsky P, Gutzwiller F, Lux MP, Brase JC, et al. Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. Pharmacoeconomics 2015;33(2):179-90.

Blue Cross Blue Shield of Kansas (BCBSK). Assays of genetic expression in tumor tissue as a technique to determine prognosis in patients with breast cancer. Topeka, KS : BCBSK; 2017. Disponible à : https://www.bcbsks.com/customerservice/Providers/MedicalPolicies/policies/policies/Assays_GeneticExpression_TumorTissue_Technique_DeterminePrognosis_Patients_BreastCancer_2018-08-01.pdf.

Brase JC, Kronenwett R, Petry C, Denkert C, Schmidt M. From high-throughput microarray-based screening to clinical application: The development of a second generation multigene test for breast cancer prognosis. Microarrays (Basel) 2013;2(3):243-64.

Bubela T, McCabe C, James D, Mengel M, Hugh J. ProSigna™ Breast Cancer Gene Signature Assay Evaluation Report. ALMDx/PACEOMICS Report for Alberta Health Services. Edmonton, AB : 2017 (Available upon request from Dr. Christopher McCabe: cmccabe@ihe.ca).

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Natl Cancer Inst 2016;108(11):djw149.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Oncotype DX in women and men with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node negative: A review of clinical effectiveness and guidelines. Rapid Response report. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2014/RC0524%20Oncotype%20DX%20for%20node%20negative%20patients%20Final.pdf.

Carlson JJ et Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: A systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2013;141(1):13-22.

Carroll JP, Protani MM, Nguyen L, Cheng ME, Fay M, Saleem M, et al. Toxicity and tolerability of adjuvant breast cancer chemotherapy in obese women. Med Oncol 2014;31(4):881.

Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M, et al. Recommendation Report MOAC-4. Clinical utility of a multigene profiling assays in invasive early-stage breast cancer. Toronto, ON : Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO); 2016. Disponible à : https://web.archive.org/web/20170204015731/https://cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=362126.

Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008;14(5):1368-76.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—Improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26(8):1533-46.

Cobleigh MA, Tabesh B, Bitterman P, Baker J, Cronin M, Liu ML, et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. Clin Cancer Res 2005;11(24 Pt 1):8623-31.

Colomer R, Aranda-Lopez I, Albanell J, Garcia-Caballero T, Ciruelos E, Lopez-Garcia MA, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Clin Transl Oncol 2018;20(7):815-26.

Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC, et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: Development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. Am J Pathol 2004;164(1):35-42.

Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378(9793):771-84.

Day FL, Bull JM, Lombard JM, Stewart JF. Changes in medical oncology admissions for the management of breast cancer complications: An Australian institution's experience. Asia Pac J Clin Oncol 2011;7(2):146-53.

Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: Results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. Virchows Arch 2012;460(3):251-9.

Direction de la biovigilance. Mécanisme d'autorisation et de remboursement des analyses de biologie médicale non disponibles au Québec. Circulaire 2011-012. Normes et pratiques de gestion, Tome II, Répertoire. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2011. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/fc8eaee53dfe1ff885256585006b5a62/8b6bf54d5701da008525785c004d0d65/$FILE/2011-012_Circulaire%20(r%C3%A9vis%C3%A9e%20le%202011-09-29).pdf.

Direction québécoise de cancérologie (DQC). Utilisation du test Oncotype DX® pour le cancer du sein : cadre de référence. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2012. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2012/12-902-09W.pdf.

Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013;31(22):2783-90.

Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). Eur J Cancer 2017;75:284-98.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687-717.

Ejlertsen B, Jensen M-B, Eriksen JO, Kibøll T, Bruun Rasmussen B, Knoop AS, et al. Validation of prediction of distant recurrence (DR) by PAM50 (Prosigna®) in subgroups of a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of node positive (N1), hormone receptor positive (HR+), postmenopausal early breast cancer (EBC) patients allocated 5yr of endocrine therapy (ET). J Clin Oncol 2015;33(15 Suppl):513 [abstract].

Engelhardt EG, Garvelink MM, de Haes JH, van der Hoeven JJ, Smets EM, Pieterse AH, Stiggelbout AM. Predicting and communicating the risk of recurrence and death in women with early-stage breast cancer: A systematic review of risk prediction models. J Clin Oncol 2014;32(3):238-50.

Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: Does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer? Genet Med 2016;18(8):770-9.

Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014;20(5):1298-305.

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011;17(18):6012-20.

Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: Long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Lancet 2004;364(9437):858-68.

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89(22):1673-82.

Food and Drug Administration (FDA). The public health evidence for FDA oversight of laboratory developed tests: 20 case studies. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : https://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Tests/ldts.pdf.

Food and Drug Administration (FDA). 510(k) Substantial equivalence determination. Decision summary. Assay and instrument combination template. 510(k) Number: K130010. Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. Clin Transl Oncol 2015;17(12):939-45.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67(4):290-303.

Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. Breast Care (Basel) 2017;12(2):102-7.

Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: A combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Ann Oncol 2015;26(8):1685-91.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: Using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 2014;25(2):339-45.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011;22(8):1736-47.

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009;20(8):1319-29.

Griggs JJ, Hawley ST, Graff JJ, Hamilton AS, Jagsi R, Janz NK, et al. Factors associated with receipt of breast cancer adjuvant chemotherapy in a diverse population-based sample. J Clin Oncol 2012;30(25):3058-64.

Hagemann IS. Molecular testing in breast cancer: A guide to current practices. Arch Pathol Lab Med 2016;140(8):815-24.

Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2016;34(10):1134-50.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Système d'appréciation de la preuve scientifique et de détermination de la force des recommandations. Document rédigé par Chreistine Lobè et Jolianne Renaud. Outil en processus de validation. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/Elaboration_guides_pratique/INESSS_Outil_1.2.d_Systeme_Appreciation_PreuveScientifique_Force_recommandations.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du test Oncotype DX[MD] aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. Rapport rédigé par Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Test_Oncotype_CancerduSein.pdf.

Institut national du cancer (INCa). uPA/PAI-1, Oncotype DX[TM], MammaPrint® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. Boulogne-Billancourt, France : INCa; 2013. Disponible à : http://www.e-cancer.fr/content/download/63523/571493/file/Reco_UPA-PAI-1_ONCOTYPE-DXtm_MAMMAPRINT_Valeurs_pronostique%20_predictive_cancer_sein%20_Rapport_integral_2013_V2.pdf.

Institute of Medicine. Variation in health care spending: Target decision making, not geography. Washington, DC : National Academies Press; 2013.

Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: Analytical validation of the EndoPredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. BMC Cancer 2012;12:456.

Krop I, Ismaila N, Stearns V. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice focused update guideline summary. J Oncol Pract 2017;13(11):763-6.

Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. J Clin Oncol 2018;36(8):735-40.

Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(7):8500-5.

Milverton J, Ellery B, Parsons J. Gene expression profiling of breast cancer. Technology Brief Update. Brisbane, Australie : Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT) ; Queensland Department of Health; 2016. Disponible à : https://www.coaghealthcouncil.gov.au/Portals/0/HealthPACT/Gene%20expression%20profiling%20of%20breast%20cancer_Technology%20Brief%20Update_April%202016.pdf.

Muller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al. The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice - Performance and impact on clinical decisions. PLoS One 2013;8(6):e68252.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer. Version 2.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : 2017. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. BMC Cancer 2014;14:177.

Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2010;16(21):5222-32.

Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, Lien TG, Aaserud M, Sveli MAT, et al. Prognostic value of PAM50 and risk of recurrence score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. Breast Cancer Res 2017;19(1):120.

Oladipo O, Coyle V, McAleer JJ, McKenna S. Achieving optimal dose intensity with adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: A 10-year retrospective study in a UK institution. Breast J 2012;18(1):16-22.

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351(27):2817-26.

Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009;27(8):1160-7.

Paulden M, Franek J, Pham B, Bedard PL, Trudeau M, Krahn M. Cost-effectiveness of the 21-gene assay for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Value Health 2013;16(5):729-39.

Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379(9814):432-44.

Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Mortality, leukemic risk, and cardiovascular toxicity of adjuvant anthracycline and taxane chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2012;135(2):335-46.

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. KCE Reports 237Bs. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2015a. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_237Bs_tests_profilage_moleculaire_Synthese_0.pdf.

San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – A Rapid Assessment. KCE Reports 237. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2015b. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_237_Gene%20expression%20profiling_Report.pdf.

Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol 1996;14(10):2738-46.

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v8-v30.

Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer. A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4(4):545-53.

Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: A combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015;33(8):916-22.

Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, Cuzick J. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2013;105(19):1504-11.

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009;101(21):1446-52.

Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : http://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2018;379(2):111-21.

Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al. OPTIMA prelim: A randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. Health Technol Assess 2016;20(10):xxiii-xxix, 1-201.

Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011;127(1):133-42.

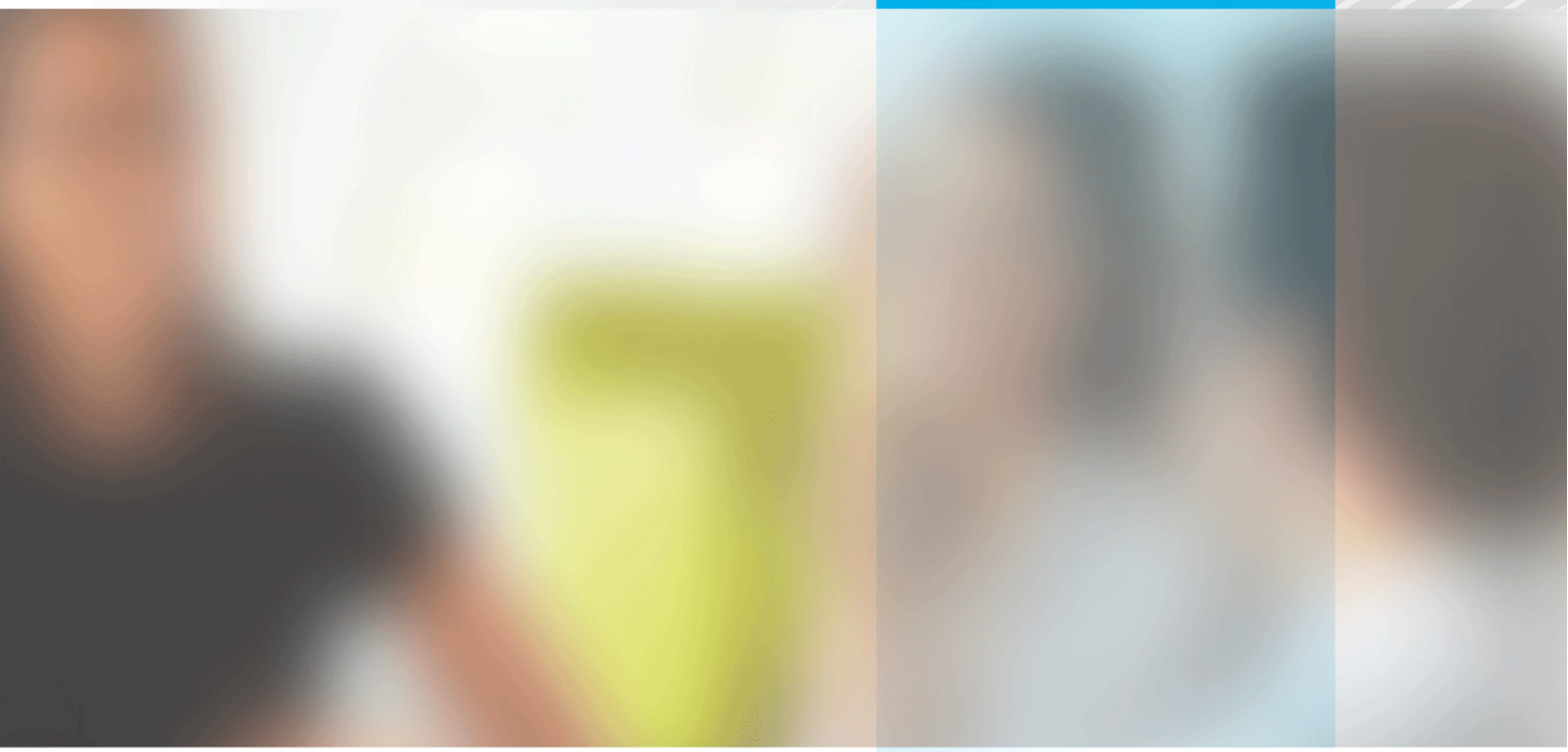
Varga Z, Sinn P, Fritzsche F, von Hochstetter A, Noske A, Schraml P, et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. PLoS One 2013;8(3):e58483.

Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010;28(10):1684-91.

Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. BMC Med Genomics 2015;8:54.

Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? Crit Rev Oncol Hematol 2015;95(1):88-104.

Xie L, Semenciw R, Mery L. Incidence du cancer au Canada : tendances et projections (1983-2032). Promotion de la santé et prévention des maladies chroniques au Canada : recherche, politiques et pratiques. Volume 35, supplément 1. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 2015. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/hpcdp-pspmc/35-1-supp/assets/pdf/35-S1_F-v8.pdf.




## Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec)  G1V 4M3
418 643-1339

## Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec)  H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca


*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*
Québec