

Tests de profilage d'expression
multigénique pour évaluer le risque de
récidive chez les personnes atteintes
d'un cancer du sein précoce

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récidive chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce

Rédaction

Audrey Magron

Collaboration

Lyes Bachatene

Coordination scientifique

Julie Nieminen

Direction

Mélanie Caron

Mélanie Martin

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Audrey Magron, Ph. D, MBA

Collaborateur interne

Lyes Bachatene, Ph. D

Coordonnatrice scientifique

Julie Nieminen, Ph. D

Directrice adjointe

Mélanie Martin, Ph. D

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Noémie Reine

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Josée De Angelis, révision de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-01118-2 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récurrence chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce. État des connaissances rédigé par Audrey Magron. Québec, Qc : INESSS; 2025. 31 p.

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

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES	V
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Mobilisation des savoirs	2
1.2 Intégration des savoirs	2
2 EXAMEN SOMMAIRE DE LA LITTÉRATURE	3
2.1 Description des technologies et gravité de la maladie	3
2.2 Données sur la pertinence clinique	5
2.2.1 Utilisation d'Oncotype DX ^{MC} chez les femmes ménopausées	6
2.2.2 Utilisation d'Oncotype DX ^{MC} chez les femmes préménopausées.....	6
2.2.3 Utilisation de Prosigna ^{MC} et d'EndoPredict ^{MC}	6
2.3 Essais cliniques en cours	6
2.4 Portrait d'utilisation des tests au Québec	9
2.5 Positions des sociétés savantes	10
2.6 Considérations économiques	16
DISCUSSION.....	17
RÉFÉRENCES	18
ANNEXE A.....	22
Critères de sélection et autres sources consultées.....	22
ANNEXE B.....	24
Recommandations des guides de pratique clinique	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récurrence à distance du cancer du sein précoce	4
Tableau 2	Essais cliniques en cours en date du mois de novembre 2024.....	7
Tableau 3	Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2- N0 ou ayant 1 à 3 ganglions positifs.....	11
Tableau 4	Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2- et ayant au moins 4 ganglions positifs.....	14
Tableau 5	Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2-	14
Tableau 6	Pays utilisant les différents tests de profilage d'expression multigénique	16
Tableau A-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents retenus	22
Tableau A-2	Autres sources consultées – littérature grise.....	23
Tableau B-1	Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récurrence de cancer du sein précoce	24

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) de réaliser une recension sommaire de la littérature scientifique portant sur les tests de profilage d'expression multigénique pour le cancer du sein, depuis ses précédents travaux publiés en 2018.

Démarche d'évaluation

Une revue exploratoire des données de la littérature, publiées depuis 2018, a permis de dresser un état de situation sur l'utilisation actuelle des tests de profilage d'expression multigénique à l'international et au Québec.

Description des technologies

Les technologies employées pour ces tests ont pour but d'évaluer le risque de récurrence à distance des personnes atteintes d'un cancer du sein précoce exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) et avec une absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-). Les résultats de ces tests peuvent ensuite aider les cliniciens dans leur prise de décision de prescrire ou non un traitement adjuvant à leur patient [INESSS, 2018].

Données sur la pertinence clinique

L'analyse des données les plus récentes sur les tests de profilage d'expression multigénique a permis de mettre en évidence que :

- le taux de survie des femmes ménopausées ayant reçu un score de récurrence intermédiaire avec Oncotype DX^{MC} et présentant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte de 1 à 3 ganglions positifs a été démontré similaire, qu'elles aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante en association avec une hormonothérapie, et ce, jusqu'à 9 ans après le traitement. La chimiothérapie n'apporterait ainsi pas de bénéfice supplémentaire sur la survie sans récurrence de ces femmes.
- les données d'études prospectives sur la valeur prédictive du risque de récurrence déterminé par Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} n'ont pas été repérées.
- les données comparatives des différents tests à prédire le risque de récurrence pour les personnes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant et HER2- sont manquantes.

Essais cliniques en cours

La publication des données de l'essai OPTIMA, prévue en 2026, permettra d'avoir des informations supplémentaires sur la valeur prédictive de certains tests de profilage d'expression multigénique.

Portrait d'utilisation des tests au Québec

Dans un contexte de prise de décision du traitement adjuvant à prescrire pour certaines personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein précoce, trois tests sont actuellement accessibles aux cliniciens québécois, par le biais d'un formulaire normalisé (Oncotype DX^{MC}) ou d'une demande d'analyse dans les laboratoires désignés de la province (EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC}).

Positions des sociétés savantes

Les lignes directrices repérées à travers ses travaux rapportent que :

- l'usage des tests de profilage d'expression multigénique est recommandé comme des outils supplémentaires pour les cliniciens lors de la prise de décision relative à une chimiothérapie adjuvante chez les femmes ménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein précoce RH+ et HER2-, sans atteinte ganglionnaire ou avec une atteinte de 1 à 3 ganglions positifs;
- l'usage de ces tests n'est pas recommandé pour les femmes qui ont un envahissement d'au moins 4 ganglions lymphatiques, en raison de preuves insuffisantes;
- l'utilisation de ces tests n'est également pas recommandée pour les femmes préménopausées avec une atteinte de 1 à 3 ganglions positifs, puisqu'un bénéfice significatif de la chimiothérapie adjuvante a été démontrée sur le taux de survie sans récurrence de ces femmes, quel que soit le score de récurrence obtenu.

L'INESSS reste vigilant quant aux nouvelles données publiées sur le sujet, qui pourraient conduire à la mise à jour de ses travaux.

SUMMARY

Multi-gene expression profiling tests to assess recurrence risk in early-stage breast cancer patients

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) was mandated by the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to conduct a brief review of the scientific literature on multi-gene expression profiling tests for breast cancer, following up on its previous work published in 2018.

Methodology

An exploratory review of literature data published since 2018 was conducted to provide an overview of the current use of multi-gene expression profiling tests both internationally and in Quebec.

Description of technologies

The technologies used for these tests aim to assess the risk of distant recurrence in individuals with early-stage breast cancer that is hormone receptor positive (HR+) and lacks amplification of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-). The results of these tests can then support clinicians in making decisions about whether or not to prescribe adjuvant therapy to their patients [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2018]

Data on clinical relevance

Analysis of the most recent data on multi-gene expression profiling tests revealed the following:

- the survival rate of post-menopausal women with node-negative or 1-3 node-positive breast cancer who received an intermediate recurrence score with Oncotype DX^(MC) was shown to be similar, regardless of whether they received adjuvant chemotherapy in combination with hormone therapy, up to 9 years after treatment. This suggests that chemotherapy may not offer additional benefits in recurrence-free survival in this group of women;
- no prospective studies were identified for the assessment of the predictive value of recurrence risk as determined by ProsignaTM and EndoPredictTM;
- there is currently a lack of comparative data assessing the ability of different tests to predict recurrence risk in hormone-dependent HER2- breast cancer patients.

Clinical trials in progress

The upcoming publication of data from the OPTIMA trial, expected in 2026, will provide further evidence on the predictive value of select multi-gene expression profiling tests.

Overview of test use in Quebec

Three tests are currently available to Quebec clinicians, either through a standardized form (Oncotype DX™) or through analysis performed in designated provincial laboratories (EndoPredict™ and Prosigna™).

Positions of learned societies

The guidelines identified in this work report that :

- the use of multi-gene expression profiling tests is recommended as an additional tool to support clinicians in making decisions regarding adjuvant chemotherapy in post-menopausal women with early-stage breast cancer RH+ and HER2-, either node-negative or with 1-3 positive lymph nodes;
- the use of these tests is not recommended for women with 4 positive lymph nodes or more, due to insufficient supporting evidence;
- the use of these tests is also not recommended for premenopausal women with 1 to 3 positive lymph nodes, as adjuvant chemotherapy has been proven to significantly enhance recurrence-free survival, regardless of the recurrence score.

INESSS continues to track new data published on the subject, which could lead to updates of its work.

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
N+	Ganglion positif
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RE	Récepteurs aux œstrogènes
RH	Récepteurs hormonaux
ROR	De l'anglais <i>Risk of recurrence</i> (risque de récidence)
RP	Récepteurs de progestérone
RS	De l'anglais <i>Recurrence Score</i> (score de récurrence)
RT-PCR	De l'anglais <i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i> (réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse)
SCC	Statistiques canadiennes sur le cancer

INTRODUCTION

Problématique

Une femme canadienne sur huit devrait recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie, ce qui représente 25 % des nouveaux cas de cancer en 2024 [Brenner, 2024; SCC, 2023]. De plus, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez les femmes canadiennes [Brenner, 2024].

Au cours des vingt dernières années, des tests de profilage d'expression multigénique ont été élaborés pour évaluer le risque de récurrence à distance des personnes atteintes d'un cancer du sein précoce pour lesquelles une chimiothérapie adjuvante est indiquée. Les résultats de ces tests peuvent aider les cliniciens dans leur prise de décision relative à un traitement adjuvant optimal pour leurs patients [INESSS, 2018]. Aujourd'hui, trois tests sont disponibles au Québec, soit Oncotype DX^{MC}, Endopredict^{MC} et Prosigna^{MC}.

Le test Oncotype DX^{MC} est uniquement accessible par une demande d'analyse de biologie médicale hors Québec, par le biais d'un formulaire normalisé publié par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)¹. Dans son avis publié en 2016, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) estime qu'Oncotype DX^{MC} a une valeur ajoutée dans certaines circonstances où la prise de décision clinique est difficile [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2016]. Quant aux tests Endopredict^{MC} et Prosigna^{MC}, ils ont été ajoutés au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) par le MSSS en 2023 [MSSS, 2024].

Mandat

Considérant l'évolution récente de la littérature sur l'usage des tests de profilage d'expression multigénique, le MSSS a mandaté l'INESSS de réaliser une recension sommaire de la littérature scientifique portant sur ces différents tests depuis les précédents travaux publiés en 2018. Plus précisément, l'objectif de cet état des connaissances est de repérer les nouvelles données cliniques ainsi que les changements apportés aux lignes directrices sur l'usage des tests de profilage d'expression multigénique dans le choix d'une thérapie adjuvante pour les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce.

¹ Disponible sur le site : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/36e747f5dc7d0d6585256e1a006ba727/950a7c46e8630cdd8525875e006c20c4/\\$FILE/AH-617_DT9416_%20\(2021-06\)%20D.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/36e747f5dc7d0d6585256e1a006ba727/950a7c46e8630cdd8525875e006c20c4/$FILE/AH-617_DT9416_%20(2021-06)%20D.pdf) (consulté le 10 octobre 2024).

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Mobilisation des savoirs

La démarche inclut une revue exploratoire de la littérature scientifique et grise, ainsi que des informations contextuelles.

Une recherche non exhaustive de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PubMed, en utilisant les mots clés suivants dans le moteur de recherche :

- Prosigna AND breast AND cancer;
- Oncotype AND breast AND cancer;
- Endopredict AND breast AND cancer.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des documents retenus pour le présent état des connaissances sont présentés dans le [tableau A-1](#) de l'annexe A.

Selon les informations disponibles à ce jour, le test de profilage d'expression multigénique par puces à ADN (Mammaprint^{MC}) ne semble pas être utilisé au Québec. De plus, la technologie Mammaprint^{MC} n'a pas été évaluée dans les précédentes publications de l'INESSS. Pour toutes ces raisons, les données associées à Mammaprint^{MC} ont été exclues des présents travaux. Toutefois, cette technologie pourrait faire l'enjeu d'une demande d'analyse dans le futur.

Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de répertorier d'autres publications pertinentes. Les sites Web des sociétés savantes, des agences d'évaluation des technologies de la santé, des organismes gouvernementaux, des associations professionnelles et des fabricants ont été également consultés (voir le [tableau A-2](#) de l'annexe A).

Aucune consultation n'a été effectuée dans le cadre de ces travaux.

1.2 Intégration des savoirs

Les informations colligées ont été intégrées au sein d'une analyse sommaire ancrée dans l'[Énoncé de principes et des fondements éthiques](#)² de l'INESSS.

² Disponible sur le site : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

2 EXAMEN SOMMAIRE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Description des technologies et gravité de la maladie

Près de 80 % des cancers du sein expriment des marqueurs positifs pour les récepteurs hormonaux (RH+), et environ 70 % d'entre eux présentent une absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) [INESSS, 2018]. Pour les personnes atteintes de ce type de cancer du sein et ayant un risque faible de récurrence, l'hormonothérapie adjuvante (p. ex., tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase) est recommandée après une intervention chirurgicale, ce qui réduit ainsi considérablement le risque de rechute de la maladie et le taux de mortalité associé à ce cancer [Lopez-Tarruella *et al.*, 2022; Tremont *et al.*, 2017].

Les tests de profilage d'expression multigénique par RT-PCR (Oncotype DX^{MC}, EndoPredict^{MC}, Prosigna^{MC}) sont utilisés par les cliniciens pour affiner leur prise de décision, en complément des informations pronostiques tirées des paramètres clinicopathologiques [Lopez-Tarruella *et al.*, 2022; HQO, 2020; Puppe *et al.*, 2020]. Plus précisément, ces tests peuvent prédire le risque de récurrence de la maladie dans les 5 à 10 ans suivant le diagnostic initial de cancer du sein ([Tableau 1](#)). Les résultats de ces tests génétiques sont ensuite utilisés pour classer les patients d'après leur risque de rechute de la maladie, selon généralement trois catégories (faible, intermédiaire ou élevé) par le calcul de scores de récurrence. L'estimation de ces scores est basée elle-même sur l'analyse de l'expression d'un ensemble de gènes, qui est différent selon le test utilisé [Pauls et Chia, 2022]. En outre, les résultats des tests Oncotype DX^{MC}, EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC} peuvent également être corrélés avec d'autres caractéristiques pathologiques de la tumeur, comme l'étendue de la maladie (ganglion lymphatique atteint ou non) et le grade tumoral, ou avec des paramètres physiologiques comme l'âge de la personne (+ de 50 ans) et le statut ménopausique, pour définir les différents groupes de risque de récurrence ([Tableau 1](#)) [Munkacsy *et al.*, 2022].

La thérapie adjuvante recommandée est ensuite personnalisée selon le risque de récurrence [Munkacsy *et al.*, 2022]. Plus particulièrement, les personnes qui présentent un risque accru de récurrence de leur cancer peuvent se voir offrir une chimiothérapie en association avec un traitement hormonal, alors que celles ayant un risque faible peuvent ne pas nécessiter un traitement adjuvant autre qu'une hormonothérapie [Nunes *et al.*, 2017].

Selon les données de la littérature, la technologie Oncotype DX^{MC} pourrait également prédire le bénéfice d'utilisation de différentes chimiothérapies en fonction de l'atteinte ganglionnaire (p. ex., cyclophosphamide, doxorubicine ou fluorouracile), sur la survie sans maladie et la survie globale [Pauls et Chia, 2022; Kalinsky *et al.*, 2021; Sparano *et al.*, 2018]. Les autres tests ne présentent pas de données de performance prédictive pour les traitements de chimiothérapie [Pauls et Chia, 2022].

Tableau 1 Tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récurrence à distance du cancer du sein précoce

Nom du test (fabricant)	Méthode du test	Gènes	Mesure	Catégories de mesures des risques	Probabilité de récurrence à distance sur 10 ans
Oncotype DX ^{MC} (Genomic Health Inc., racheté par Exact Sciences) ³ [Puppe <i>et al.</i> , 2020]	RT-PCR	21 gènes, dont 16 gènes relatifs au cancer et 5 gènes de référence	Score de récurrence (RS) (0-100) Informations sur le pronostic du risque de récurrence et prédiction sur les bénéfices d'une chimiothérapie	Ganglion lymphatique négatif et âge > 50 ans Faible : 0-25 Élevé : 26-100 Ganglion lymphatique négatif et âge ≤ 50 ans Faible : 0-15 Intermédiaire : 16-25 Élevé : 26-100 Ganglion lymphatique N+ Faible : 0-17 Intermédiaire : 18-30 Élevé : 31-100 [HQO,2020]	Ganglion lymphatique négatif, récurrence à distance à 9 ans RS ≤ 10 : 3,2 % ± 0,7 RS 11-25 + <u>Hormonothérapie</u> : 5,5 % ± 0,5 RS 11-25 + <u>Hormonothérapie</u> + <u>chimiothérapie</u> : 5 % ± 0,5 RS ≥ 26 + <u>Hormonothérapie</u> + <u>chimiothérapie</u> : 13,2 % ± 1,7 Ganglion lymphatique N+, récurrence à distance à 9 ans RS < 18 : 17 % (IC à 95 % : 12-24 %) RS 18-30 : 28 % (IC à 95 % : 20-30 %) RS ≥ 31 : 49 % (IC à 95 % : 35-64 %) [HQO,2020]
Prosigna ^{MC} (Veracyte) ⁴	RT-PCR	50 gènes, dont 4 gènes de référence	Risque de récurrence (ROR – score d'expression génétique + taille de la tumeur) (0-100) Identification de sous-groupes pour le cancer du sein (Luminal A ou B, enrichi HER) Informations sur le pronostic du risque de récurrence	Ganglion lymphatique négatif Faible : 0-40 Intermédiaire : 41-60 Élevé : 61-100 Ganglion lymphatique N+ (1 à 3 ganglions atteints) Faible : 0-40 Élevé : 41-100 [HQO,2020]	Faible : < 10 % Intermédiaire : 10-20 % Élevé : > 20 % [HQO,2020]

³ Disponible sur le site : <https://www.oncotypeiq.com/en-ca/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/about-the-test> ou <https://www.oncotypeiq.com/en-ca/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/interpreting-the-results> (consulté le 3 janvier 2025).

⁴ Disponible sur le site : https://www.prosigna.com/wp-content/uploads/2022/02/Prosigna-instructions-for-use-english-version_2023-09-LB-0032-03.pdf (consulté le 3 janvier 2025).

Nom du test (fabricant)	Méthode du test	Gènes	Mesure	Catégories de mesures des risques	Probabilité de récurrence à distance sur 10 ans
EndoPredict ^{MC} (Myriad) ⁵	RT-PCR	12 gènes, dont 8 gènes relatifs au cancer et 4 gènes de référence	Score moléculaire (0-15) Score EPclin (combiné avec la taille de la tumeur et le statut des ganglions) (1-6) Informations sur le pronostic du risque de récurrence	Score moléculaire (Score EP) Faible : < 5 Élevé : ≥ 5 Score EPclin Faible : < 3,3 Élevé : ≥ 3,3 [HQO,2020]	Score EPclin Faible : < 10 % Élevé : > 10 % [HQO,2020]

HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; N+ : ganglion positif; ROR : risk of recurrence (risque de récurrence); RT-PCR : *reverse transcription polymerase chain reaction* (réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse); RS : *recurrence score* (score de récurrence).

2.2 Données sur la pertinence clinique

Les précédents travaux de l'INESSS publiés en 2018 ont montré une concordance de modérée à faible sur la stratification du risque de récurrence entre Oncotype DX^{MC} et les tests Prosigna^{MC} ou EndoPredict^{MC} [INESSS, 2018]. Les résultats des études publiées depuis ces travaux vont dans le même sens.

Plus précisément, les données cliniques mettent en évidence que l'estimation du risque de récurrence pour un même échantillon de cancer du sein peut être différente selon le test de profilage d'expression multigénique utilisé, ce qui pourrait entraîner une divergence sur les recommandations de traitement adjuvant à offrir à une même personne [Hyams *et al.*, 2024; NICE,2024a; HAS,2023; Blanchette *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2022; Abdelhakam *et al.*, 2021; Buus *et al.*, 2021; Puppe *et al.*, 2020; Sestak *et al.*, 2018; Bartlett *et al.*, 2016]. Cette discordance peut s'expliquer par l'analyse de mécanismes moléculaires différents et plus particulièrement, de l'expression de différentes signatures génétiques qui sont propres à chacun des tests (p. ex., marqueurs de prolifération ou liés à l'œstrogène) [Buus *et al.*, 2021]. Ainsi, ces différents tests ne semblent pas être interchangeables [HAS, 2023; Oliveira *et al.*, 2022; Abdelhakam *et al.*, 2021; INESSS, 2018].

⁵ Disponible sur le site : <https://myriad.com/genetic-tests/endopredict-breast-cancer-prognostic-test/> (consulté le 3 janvier 2025).

2.2.1 Utilisation d'Oncotype DX^{MC} chez les femmes ménopausées

Les résultats de deux études prospectives publiées depuis les travaux de l'INESSS rapportent que les femmes ménopausées ayant un résultat (ou score) intermédiaire de risque de récurrence à distance (RS de 11 à 25) obtenu par Oncotype DX^{MC} et qui ont reçu soit une thérapie endocrinienne seule ou une thérapie chimioendocrinienne ont présenté un taux similaire de survie sans récurrence de leur cancer, jusqu'à 9 ans après leur traitement [Kalinsky *et al.*, 2021; Sparano *et al.*, 2018]. Ce taux de survie reste également similaire entre les deux traitements adjuvants pour les femmes présentant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire (N0) ou avec une atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs [Kalinsky *et al.*, 2021; Sparano *et al.*, 2018]. La chimiothérapie n'apporterait ainsi pas de bénéfice supplémentaire sur la survie sans récurrence pour les femmes ménopausées présentant un résultat intermédiaire de risque de récurrence à distance de leur cancer [Kalinsky *et al.*, 2021; Sparano *et al.*, 2018].

2.2.2 Utilisation d'Oncotype DX^{MC} chez les femmes préménopausées

Dans le cas des femmes préménopausées, âgées de 50 ans ou moins, qui ont un score intermédiaire de risque de récurrence obtenu par Oncotype DX^{MC}, les résultats des études montrent que le taux de survie sans récurrence de cancer était plus élevé lorsque ces femmes ont reçu une thérapie chimioendocrinienne comparativement à uniquement une thérapie endocrinienne, et quelle que soit leur atteinte ganglionnaire (sans atteinte ganglionnaire ou 1 à 3 ganglions positifs) [Kalinsky *et al.*, 2021; Sparano *et al.*, 2018]. Ainsi, la chimiothérapie semble apporter un bénéfice sur la survie de ces femmes préménopausées.

2.2.3 Utilisation de Prosigna^{MC} et d'EndoPredict^{MC}

Ces deux tests ont été cliniquement validés en ce qui a trait aux informations pronostiques sur le risque de récurrence du cancer pour les patients N0 ou ayant une atteinte ganglionnaire N+ (ganglion positif), seulement sur la base de données d'études rétrospectives [Oliveira *et al.*, 2022]. Les données d'études prospectives sur la valeur prédictive de Prosigna^{MC} et d'EndoPredict^{MC} ne sont pas disponibles à ce jour [NICE, 2024a; Puppe *et al.*, 2020].

2.3 Essais cliniques en cours

Les résultats des essais cliniques en cours pourraient apporter des informations complémentaires et comparatives sur la capacité des différents tests de profilage d'expression multigénique à prédire le risque de récurrence chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ et HER2- ([Tableau 2](#)). Ces essais ont pour objectif d'examiner la survie à long terme des femmes atteintes d'un cancer du sein qui auront suivi les recommandations formulées par les différents tests sur le traitement adjuvant à utiliser et de déterminer également l'acceptabilité de ces analyses par les patients et les cliniciens.

L'essai prospectif de grande envergure (4 500 personnes), nommé OPTIMA, évalue la capacité prédictive de Prosigna^{MC} comparativement à Oncotype DX^{MC} et à MammaPrint^{MC} chez les personnes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs à l'œstrogène (RE+) et HER2-, avec ou sans envahissement ganglionnaire ([Tableau 2](#)). Ainsi, la publication des résultats de cet essai, qui est prévue pour 2026, devrait permettre d'informer mieux sur la valeur prédictive de Prosigna^{MC} pour les personnes ayant un score de récurrence (ROR) déterminé comme faible à intermédiaire. La publication des données de cet essai est à surveiller afin de mettre à jour les travaux de l'INESSS sur le sujet.

Tableau 2 Essais cliniques⁶ en cours en date du mois de novembre 2024

Essai clinique Pays	État de l'étude Comparateur	Population cible Objectifs	Nombre de participants	Fin prévue de l'étude
Comparaison entre les différents tests de profilage d'expression multigénique				
Étude OPTIMA ⁷ Essais contrôlés ISRCTN42400492 Royaume-Uni, Norvège, Suède, Australie, Nouvelle- Zélande et Thaïlande	Étude en recrutement Oncotype DX ^{MC} vs MammaPrint ^{MC} vs Prosigna ^{MC}	Femmes ou hommes de 40 ans ou plus, atteints d'un cancer du sein RE+, HER2-, 1 à 9 ganglions axillaires atteints ou ganglion négatif - Évaluation de la survie sans récurrence après une chimiothérapie puis une hormonothérapie (traitement standard) vs un traitement adjuvant défini par les tests (chimiothérapie suivie d'une hormonothérapie ou hormonothérapie sans chimiothérapie) - Établissement de l'acceptabilité pour les patients et les cliniciens des résultats des tests génétiques	4 500 personnes	Fin 2024 Recrutement terminé pour Prosigna ⁸ Inconnu pour les autres comparateurs 2026 pour la population à risque intermédiaire / haut et élevé de stade 3 (Prosigna) [HAS, 2023]
Prosigna^{MC}				
NCT03904173 Étude observationnelle Norvège	Étude active, pas en recrutement Prosigna ^{MC}	Patients atteints d'un cancer du sein RE+, HER2-, ganglions lymphatiques négatifs Réduire le sur- et le sous-traitement par chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du	2 300 personnes prévues	2027 (achèvement primaire) 2043

⁶ Essais cliniques repérés sur clinicaltrials.gov (consulté le 23 décembre 2024).

⁷ Disponible sur le site <https://www.optimabreaststudy.com/> (consulté le 6 novembre 2024).

⁸ Disponible sur le site <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-predict-when-chemotherapy-needed-breast-cancer-optima> (consulté le 7 novembre 2024).

Essai clinique Pays	État de l'étude Comparateur	Population cible Objectifs	Nombre de participants	Fin prévue de l'étude
		sein précoce sans métastases ganglionnaires, en utilisant des analyses moléculaires pour personnaliser les décisions de traitement. ▪ Conséquences d'une classification moléculaire du cancer du sein sur le choix du traitement et les questions économiques (récidive à 5 et 8 ans) ▪ Sécurité et reproductibilité des tests moléculaires comparativement aux marqueurs pronostiques et prédictifs existants ▪ Élaboration de nouveaux marqueurs moléculaires pronostiques		
EndoPredict^{MC}				
NCT03503799 Étude observationnelle Allemagne	Étude active, pas en recrutement EndoPredict ^{MC}	Femmes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+, HER2- ▪ Évaluation de la survie sans récidive à distance, sans maladie et globale à 10 ans pour les femmes ayant un score EPclin faible et qui n'ont pas prolongé leur traitement endocrinien après 5 ans ▪ Évaluation de la proportion de patientes qui ont reçu un traitement correspondant à la recommandation de EndoPredict ▪ Évaluation de la concordance des calculs EPclin à partir des biopsies et des échantillons chirurgicaux	1 191 personnes	2032

Essai clinique Pays	État de l'étude Comparateur	Population cible Objectifs	Nombre de participants	Fin prévue de l'étude
Oncotype DX^{MC}				
NCT06185569 Étude de cohorte rétrospective France	Étude en recrutement Oncotype DX ^{MC}	Patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2- Évaluation clinique (récidive, survie, à 5 ans) des traitements systémiques guidés par le score de récurrence défini par Oncotype DX^{MC} (contexte réel de soins)	4 500 personnes	2028 (achèvement primaire) 2029
NCT02476786 Étude interventionnelle à un seul groupe États-Unis	Étude en recrutement Oncotype DX	Femmes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein RE+ et ayant un risque faible de récurrence Évaluation du taux de survie à 5 ans, à la suite d'une hormonothérapie unique	50 personnes	2031

RE+ : marqueurs positifs pour des récepteurs aux œstrogènes; HER2- : absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

2.4 Portrait d'utilisation des tests au Québec

Les tests Oncotype DX^{MC}, EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC} peuvent être prescrits par les cliniciens québécois, lors de la prise de décision d'un traitement adjuvant optimal pour certains de leurs patients ayant reçu un diagnostic de cancer du sein précoce. Les cliniciens souhaitant prescrire Oncotype DX^{MC} doivent souscrire à un mécanisme d'autorisation de remboursement auprès d'un établissement de santé désigné ou utiliser le formulaire normalisé publié par le MSSS⁹. En 2016, l'INESSS a suggéré de limiter l'accès à ce test aux femmes atteintes d'un cancer du sein précoce exprimant RE+ / HER2-, sans envahissement (N0) ou présentant un microenvahissement ganglionnaire (N1mi) [INESSS, 2016]. Ce formulaire semble avoir été depuis mis à jour, car l'utilisation du test Oncotype DX^{MC} a notamment été élargie aux patientes ménopausées ayant 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs⁹.

Les technologies EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC} sont, quant à elles, accessibles dans les laboratoires désignés de la province par l'intermédiaire du *Répertoire*¹⁰ [MSSS, 2024].

⁹ Disponible sur le site :

[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/36e747f5dc7d0d6585256e1a006ba727/950a7c46e8630cdd8525875e006c20c4/\\$FILE/AH-617_DT9416_%20\(2021-06\)_%20D.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/36e747f5dc7d0d6585256e1a006ba727/950a7c46e8630cdd8525875e006c20c4/$FILE/AH-617_DT9416_%20(2021-06)_%20D.pdf) (consulté le 10 octobre 2024).

¹⁰ Disponible sur le site : <https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/fiche.php?id=65000> et <https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/fiche.php?id=65001> (consulté le 23 décembre 2024).

2.5 Positions des sociétés savantes

Depuis 2018, les guides de pratique clinique canadiens et internationaux recommandent l'utilisation des tests de profilage d'expression multigénique comme des outils supplémentaires pour les cliniciens dans la prise de décision d'un traitement adjuvant, lors de la prise en charge des femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ / HER2-, sans atteinte ganglionnaire (N0) ou qui ont une atteinte ganglionnaire limitée (voir l'[annexe B](#)) [Gradishar *et al.*, 2024; Loibl *et al.*, 2024; NICE, 2024b; HAS, 2023; Andre *et al.*, 2022; Blanchette *et al.*, 2022; Burstein *et al.*, 2019].

Compte tenu des nouvelles données cliniques disponibles sur le sujet, les guides ont mis leurs recommandations à jour en élargissant l'utilisation de ces tests à certaines personnes ([Tableau 3](#)) ou en ne recommandant pas leurs utilisations pour d'autres (Tableaux [4](#) et [5](#)).

Plus précisément, les lignes directrices recommandent, dans un contexte de prise de décision clinique difficile sur la thérapie adjuvante à proposer ([Tableau 3](#)), l'usage du test :

- Oncotype DX^{MC} :
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes sans atteinte ganglionnaire (N0) ou ayant une atteinte ganglionnaire limitée (N1mi) [NCCN, 2024; NICE, 2024b; HAS, 2023; Andre *et al.*, 2022; Blanchette *et al.*, 2022];
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes qui présentent une atteinte de 1 à 3 ganglions [NCCN, 2024; NICE, 2024b; Andre *et al.*, 2022].
- Prosigna^{MC} :
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes sans atteinte ganglionnaire (N0) ou qui ont une atteinte ganglionnaire limitée (N1mi) [NCCN, 2024; NICE, 2024b; HAS, 2023; Andre *et al.*, 2022; Blanchette *et al.*, 2022];
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes qui présentent une atteinte de 1 à 3 ganglions [NICE, 2024b].
- EndoPredict^{MC} :
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes sans atteinte ganglionnaire (N0) ou qui ont une atteinte ganglionnaire limitée (N1mi) [NCCN, 2024; NICE, 2024b; HAS, 2023; Andre *et al.*, 2022; Blanchette *et al.*, 2022];
 - chez les femmes ménopausées (plus de 50 ans) / les personnes qui présentent une atteinte de 1 à 3 ganglions [NICE, 2024b; Andre *et al.*, 2022].

Tableau 3 Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2- N0 ou ayant 1 à 3 ganglions positifs

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
Patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2- et N0 ou N1mi	
Cancer Care Ontario Canada [Blanchette et al., 2022]	Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce positif au récepteur des œstrogènes (RE+), négatif au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-) et sans atteintes ganglionnaires, les cliniciens doivent envisager d'utiliser des tests de profilage multigénique (Oncotype DX^{MC} , MammaPrint^{MC} , Prosigna^{MC} , EndoPredict^{MC} et Breast Cancer Index^{MC}) pour aider à guider l'utilisation d'un traitement systémique.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Royaume-Uni [NICE, 2024b]	<u>Peut-être utilisé avec la génération de preuves :</u> EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} ou Prosigna^{MC} peuvent être utilisés dans le NHS pendant que davantage de preuves sont générées, afin de guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ ou RP+, HER2- et ganglionnaire-négatif (y compris la maladie micrométastatique), uniquement si : - elles présentent un risque intermédiaire de récurrence à distance en utilisant un outil validé tel que Predict ou le Nottingham Prognostic Index; - les cliniciens et les entreprises mettent à la disposition du <i>National Cancer Registration and Analysis Service</i> les données du test (informations complètes, actualisées et exploitables). <u>Conditions d'utilisation :</u> EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} ou Prosigna^{MC} pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce RE+ ou RP+ et HER2-, uniquement si : - les résultats aident la personne et son professionnel de la santé à décider ensemble du fait d'envisager une chimiothérapie adjuvante. - les tests sont utilisés dans le cadre de leur champ d'application prévu : EndoPredict^{MC} (RE+ ou RE+ et RP+) Oncotype DX^{MC} (RE+ ou RP+ ou les deux +) Prosigna^{MC} (RE+ ou RP+ ou les deux + uniquement pour les femmes ménopausées).
HAS (Haute Autorité de Santé) France [HAS, 2023]	Élargir le recours aux quatre signatures génomiques (Oncotype DX^{MC}, MammaPrint^{MC}, EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC}) pour les femmes atteintes d'un cancer RH+, HER2-, si postménopause ou âgées > 50 ans, et jusqu'à 70 ans : - pT2 N0 grade 2; - pT1c-T2 pN1/N1mi grade 2; - pT2pN1 grade 1.
ASCO (American Society of Clinical Oncology) États-Unis [Andre et al., 2022]	Oncotype DX^{MC} [Andre et al., 2022] - Si une patiente est atteinte d'un cancer du sein <u>sans atteinte ganglionnaire</u>, le clinicien peut utiliser le test Oncotype DX pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : forte</i>). EndoPredict^{MC} - Si une patiente est <u>ménopausée</u> et a un cancer du sein <u>sans atteinte ganglionnaire</u>, le clinicien peut utiliser le test EndoPredict pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée</i>).

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
	Prosigna^{MC} Si une patiente est <u>ménopausée</u> et a un cancer du sein <u>sans atteinte ganglionnaire</u>, le clinicien peut utiliser le test Prosigna pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée</i>).
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) États-Unis [NCCN, 2024]	Tests d'expression génétique (Oncotype DX^{MC} préféré par le groupe NCCN, Mammaprint^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC}, Breast Cancer Index^{MC}) peuvent être envisagés pour aider à évaluer le risque de récurrence, mais non pour prédire la réponse à la chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce : RH+, HER2-, patiente en postménopause avec pT1-3 pN0 ou pN+ (niveau de preuve et consensus : catégorie 1* pour postménopause pour Oncotype DX^{MC} – Mammaprint^{MC} catégorie 1*- Prosigna^{MC} et Endopredic^{MC} (catégorie 2A#))
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) Europe [Loibl et al., 2024]	En préopératoire : recommandation d'utiliser les tests d'expression génétique et une évaluation de la réponse endocrinienne pour le cancer du sein précoce RH+ et HER2- avec une incertitude quant aux indications de la chimiothérapie adjuvante (après la prise en compte de tous les facteurs cliniques et pathologiques) [niveau de preuve II, force de la recommandation B (preuve forte à modérée)]. Tests d'expression génique ou évaluation de la réponse endocrinienne : recommandés pour les cancers du sein précoce HR+ et HER2- lorsque l'indication de chimiothérapie adjuvante (après la prise en compte de tous les facteurs cliniques et pathologiques) est incertaine [niveau de preuve I, force de la recommandation A].
Patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2- avec 1 à 3 ganglions atteints	
Cancer Care Ontario Canada [Blanchette et al., 2022]	Le test Oncotype DX^{MC} de profilage multigénique est recommandé chez les patients atteints d'une maladie qui présente des ganglions lymphatiques négatifs ou positifs (1 à 3 ganglions atteints) qui sont à l'étude pour une chimiothérapie adjuvante si l'utilisation est appuyée par d'autres facteurs cliniques, pathologiques ou liés au patient (âge, grade ou taille de la tumeur, état ganglionnaire). Les tests Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC}/EPclin et Breast Cancer Index^{MC} peuvent identifier les patientes à faible risque et avec des ganglions positifs, dont les résultats pronostiques sont favorables ; cependant, ces tests n'ont pas démontré de preuve prédictive justifiant l'arrêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à risque élevé, ayant des ganglions positifs, RE+ et HER2-.
NICE Royaume-Uni [NICE, 2024b]	Peut être utilisé : EndoPredict ^{MC} , Oncotype DX ^{MC} ou Prosigna ^{MC} comme complément de la prise en compte des facteurs de risque cliniques pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein précoce RE+ ou RP+ et HER2- et ayant de 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs pour : - les femmes ménopausées; - les hommes; - les personnes trans, non binares ou intersexuées, selon leur profil hormonal.
ASCO États-Unis [Andre et al., 2022]	Oncotype DX^{MC} - Si une patiente est <u>ménopausée</u> et présente un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (1 à 3 ganglions positifs), le clinicien peut utiliser le test Oncotype DX^{MC} pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : forte</i>). EndoPredict^{MC} - Si une patiente est <u>ménopausée</u> et présente un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou ayant de 1 à 3 ganglions positifs, le clinicien peut utiliser le test EndoPredict^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
	adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée</i>). Prosigna^{MC} Si une patiente est ménopausée et présente un cancer du sein avec 1 à 3 ganglions positifs, les preuves ne sont pas concluantes pour recommander l'utilisation du test Prosigna pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée</i>).
NCCN États-Unis [NCCN, 2024]	Tests d'expression génétique (Oncotype DX^{MC} préféré par le groupe NCCN, Mammaprint^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC}, Breast Cancer Index^{MC}) peuvent être envisagés pour aider à évaluer le risque de récurrence, mais non pour prédire la réponse à la chimiothérapie chez les femmes qui ont un cancer du sein précoce : RH+, HER2-, patiente en postménopause avec pT1-3 pN0 ou pN+ (niveau de preuve et consensus : 1 pour postménopause).

* Catégorie 1 : Sur la base de preuves de haut niveau (≥ 1 essai randomisé de phase 3 ou méta-analyses robustes et de haute qualité), il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % de soutien du panel) selon lequel l'intervention est appropriée.
HER2- : absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RE+ : marqueurs positifs pour des récepteurs aux œstrogènes; RP+ : marqueurs positifs pour des récepteurs de progestérone.

En revanche, les tests Oncotype DX^{MC}, EndoPredict^{MC} ou Prosigna^{MC} ne sont pas recommandés pour guider les décisions cliniques en matière d'hormonothérapie et de chimiothérapie adjuvante chez :

- les femmes présentant une infiltration d'au moins 4 ganglions lymphatiques, en raison de preuves insuffisantes ([Tableau 4](#)) [Andre *et al.*, 2022];
- les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un envahissement ganglionnaire de 1 à 3 ganglions ([Tableau 5](#)) [NICE, 2024b; HAS, 2023; Andre *et al.*, 2022], car les preuves scientifiques montrent un bénéfice significatif de la chimiothérapie adjuvante chez toutes les patientes, et ceci, malgré un score de risque de récurrence faible [Blanchette *et al.*, 2022].

Toutefois, le test Oncotype DX^{MC} peut être utilisé pour évaluer le risque de récurrence, chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, HER2- et sans atteinte ganglionnaire (N0) [Andre *et al.*, 2022; HAS, 2023; NCCN, 2024].

Tableau 4 Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2- et ayant au moins 4 ganglions positifs

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
Patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2- et présentant au moins 4 ganglions positifs ou plus	
ASCO États-Unis [Andre et al., 2022]	Oncotype DX^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC} Si un patient est atteint d'un cancer du sein qui présente au moins 4 ganglions positifs , les preuves de l'utilité clinique des tests de routine pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée</i>).

Tableau 5 Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ / HER2-

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
Patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce	
Cancer Care Ontario Canada [Blanchette et al., 2022]	Les tests de profilage multigénique doivent être interprétés avec prudence pour les femmes préménopausées où un bénéfice significatif de la chimiothérapie adjuvante peut encore exister malgré un score de risque de récurrence faible.
NICE Royaume-Uni [NICE, 2024b]	Ne doit pas être utilisé : Chez les femmes qui n'ont pas encore atteint la ménopause , EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} et Prosigna^{MC} ne doivent pas être utilisés pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce RE+ ou RP+, HER2- et qui présente 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs.
HAS France [HAS, 2023]	Oncotype DX^{MC} chez les patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans) atteintes d'un cancer RH+, HER2- : ▪ pT1c (taille 1 à 2 cm) grade 2 et sans envahissement ganglionnaire N0 : le clinicien doit s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est supérieur à 2 %; ▪ pT2 grade 2 et sans envahissement ganglionnaire N0 : en cas de taille tumorale > 3 cm, discuter attentivement l'indication de signature au cas par cas et en réunion de concertation pluridisciplinaire, en prenant en considération : l'âge*, l'option néoadjuvante écartée, les préférences de la patiente informée du gain prévisible de la chimiothérapie adjuvante sur la survie à 10 ans et du risque encore mal connu de la perte de chance sur le plan oncologique. ▪ En dehors de ces deux populations, le recours aux signatures génomiques n'est pas indiqué chez des patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans).

Guide de pratique clinique Pays	Recommandations
ASCO États-Unis [Andre <i>et al.</i> , 2022]	Oncotype DX^{MC} - Si une patiente est préménopausée et atteinte d'un cancer du sein présentant une atteinte ganglionnaire de 1 à 3 ganglions, le test Oncotype DX^{MC} ne doit pas être proposé pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : modérée</i>). - Chez les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+, HER2- sans atteinte ganglionnaire, les cliniciens peuvent utiliser Oncotype DX^{MC}. EndoPredict^{MC} - Si une patiente est préménopausée et présente un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec 1 à 3 ganglions positifs, le clinicien ne doit pas utiliser le test EndoPredict^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée</i>). Prosigna^{MC} - Si une patiente est préménopausée et a un cancer du sein avec ou sans envahissement ganglionnaire, le clinicien ne doit pas utiliser le test Prosigna^{MC} pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée</i>).
NCCN États-Unis [NCCN, 2024]	Tests d'expression génétique (Oncotype DX^{MC}, préféré par le groupe NCCN) peuvent être envisagés pour aider à évaluer le risque de récurrence, mais non pour prédire la réponse à la chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce : RH+, HER2-, patiente préménopausée avec pT1-3 et pN0 ou pN+ (niveau de preuve et consensus : 2A[#] pour préménopause pour Oncotype DX^{MC} – Mammaprint^{MC} 1*- Prosigna^{MC} et Endopredict^{MC} 2A[#])

* Catégorie 1 : Sur la base de preuves de haut niveau (≥ 1 essai randomisé de phase 3 ou méta-analyses robustes et de haute qualité), il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % de soutien du panel) selon lequel l'intervention est appropriée;
Catégorie 2A : Sur la base de preuves de niveau inférieur, il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % de soutien du panel) selon lequel l'intervention est appropriée.
HER2- : absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RE+ : marqueurs positifs pour des récepteurs aux œstrogènes; RP+ : marqueurs positifs pour des récepteurs de progestérone.

En outre, le guide publié par *Action Cancer Ontario* rapporte que l'analyse d'un échantillon tumoral d'un même patient par différents tests de profilage multigénique n'est pas recommandée pour guider une décision de traitement unique, car ces tests utilisent des systèmes d'analyse différents et leurs résultats ne sont pas directement comparables [Blanchette *et al.*, 2022].

2.6 Considérations économiques

Les envois d'échantillons au laboratoire de référence de Oncotype DX^{MC} représentent la majorité des tests de profilage d'expression multigénique réalisés au Québec. Depuis l'ajout en 2023 d'EndoPredict^{MC} et de Prosigna^{MC} au *Répertoire*, peu de demandes d'analyse pour ces deux tests semblent avoir été effectuées. L'annexe du rapport 2024-2025 du *Répertoire* indique une valeur pondérée de 2 344 \$ pour Prosigna^{MC} et de 2 441 \$ pour EndoPredict^{MC} [MSSS, 2024]. En ce qui concerne l'envoi d'un échantillon au laboratoire de référence du fabricant d'Oncotype DX^{MC}, situé en Californie, les coûts associés semblent environ deux fois plus élevés que ceux pour les tests EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC}.

Une exploration rapide de la littérature a également permis de repérer trois études économiques sur le sujet. Les conclusions d'une étude néerlandaise indiquent que l'usage de ces tests entraîne une augmentation modérée des coûts, mais que ces coûts sont acceptables par rapport au bénéfice attendu pour les patients [Blok *et al.*, 2018]. Dans deux autres études d'origine canadienne et américaine, les auteurs jugent efficient l'usage des tests géniques comparativement aux informations clinicopathologiques seules d'un point de vue du système de santé [Berdunov *et al.*, 2024; Hannouf *et al.*, 2020].

Les coûts associés au test Oncotype DX^{MC} sont généralement pris en charge par un financement public dans les provinces du Canada et dans la majorité des pays d'Europe. De plus, les principaux assureurs des États-Unis couvrent également le coût de ce test [Siow *et al.*, 2018]. Toutefois, seules certaines provinces du Canada financent publiquement les tests Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} ([Tableau 6](#)) [HQO, 2020; Siow *et al.*, 2018].

Tableau 6 Pays utilisant les différents tests de profilage d'expression multigénique

Nom du test	Pays utilisant le test [HQO, 2020; Siow <i>et al.</i> , 2018]	Financement
Oncotype DX ^{MC}	Canada Europe (France, Grande-Bretagne, Suisse, Espagne, Irlande, Grèce) États-Unis	Financement public au Canada : Québec, Ontario, Alberta, Colombie-Britannique, Manitoba, Terre-Neuve-et-Labrador, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, île du Prince Édouard, Saskatchewan Financement public en Europe : Grande-Bretagne, Suisse, Espagne, Irlande, Grèce États-Unis (principaux assureurs)
Prosigna ^{MC}	Canada Europe (France, Grande-Bretagne) États-Unis	Financement public au Canada : Québec, Ontario, Alberta, Colombie-Britannique
EndoPredict ^{MC}	Canada Europe (France, Grande-Bretagne) États-Unis	Financement public au Canada : Québec, Ontario

DISCUSSION

À travers l'analyse des données portant sur les tests de profilage d'expression multigénique depuis la publication des derniers travaux de l'INESSS en 2018, le présent état des connaissances a permis de mettre en évidence que :

- Le taux de survie des femmes ménopausées ayant reçu un score de risque de récurrence intermédiaire avec Oncotype DX^{MC} et présentant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec 1 à 3 ganglions positifs a été démontré similaire, qu'elles aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante en association avec une hormonothérapie, et ce, jusqu'à 9 ans après le traitement. La chimiothérapie n'apporterait ainsi pas de bénéfice supplémentaire sur la survie sans récurrence pour ces femmes.
- Des données d'études prospectives sur la valeur prédictive du risque de récurrence déterminé par Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} n'ont pas été repérées.
- Les lignes directrices repérées recommandent l'usage des tests de profilage d'expression multigénique comme des outils supplémentaires pour les cliniciens dans la prise de décision d'une chimiothérapie adjuvante chez les femmes ménopausées qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein précoce RH+ et HER2-, sans atteinte ganglionnaire ou présentant 1 à 3 ganglions positifs.
- Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ / HER2-, et qui présentent un envahissement d'au moins 4 ganglions lymphatiques, les lignes directrices repérées ne recommandent pas l'usage de ces tests, en raison de preuves insuffisantes.
- Pour les femmes préménopausées ayant 1 à 3 ganglions positifs, les lignes directrices repérées semblent ne pas recommander l'usage de ces tests, puisqu'un bénéfice significatif de la chimiothérapie adjuvante a été démontré sur le taux de survie sans récurrence de ces femmes, quel que soit le score de récurrence obtenu.

En terminant, la publication des données de l'essai OPTIMA, prévue en 2026, pourrait permettre d'avoir des informations supplémentaires sur l'utilité clinique de tests de profilage d'expression multigénique. Ainsi, l'INESSS reste vigilant quant aux nouvelles données publiées sur le sujet dans les prochaines années, qui conduiraient à la mise à jour de ses travaux.

RÉFÉRENCES

- Abdelhakam DA, Hanna H, Nassar A. Oncotype DX and Prosigna in breast cancer patients: A comparison study. *Cancer Treat Res Commun* 2021;26:100306.
- Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puzstai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16):1816-37.
- Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, Sobol MS, Hall PS, Poole CJ, Cameron DA, Earl HM, Rea DW, Macpherson IR, Canney P, Francis A, McCabe C, Pinder SE, Hughes-Davies L, Makris A, Stein RC, Optima TMG. 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)
- Berdunov V, Cuyun-Carter G, Gil-Rojas Y, Russell C, Campbell S, Racz J, Abdou Y. Cost-Utility Analysis of Multigene Assays to Guide Treatment Decisions for Node-Negative Early Breast Cancer. *Oncol Ther* 2024;
- Blanchette P, Sivajohanathan D, Bartlett J, Eisen A, Feilotter H, Pezo R, Turashvili G, Williams P. Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Early-Stage Invasive Breast Cancer: An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol* 2022;29(4):2599-615.
- Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit V, Kroep JR, van de Velde CJH. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer Treat Rev* 2018;62:74-90.
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Thurlimann B, Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast C. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541-57.
- Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, Mallon EA, Cuzick J, Dowsett M. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021;39(2):126-35.
- Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M, Hart J, Eisen A, Molecular Oncology Advisory C. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24(5):e403-e22.
- Darren R. Brenner PhD JGP, Alain A. Demers MSc PhD, Larry F. Ellison MSc, Jean-Michel Billette PhD, Shary Xinyu Zhang MSc, JiaQi Leon Liu MPH, Ryan R. Woods PhD, Christian Finley MD MPH, Natalie Fitzgerald MA, Nathalie Saint-Jacques PhD, Lorraine Shack PhD, Donna Turner PhD; pour le Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Projection du fardeau du cancer au Canada en 2024. 2024.

- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Bailey J, Burstein HJ, Chen N, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch AM, Lyons J, McCloskey S, McShane M, Mortimer J, Patel SA, Rosenberger LH, Rugo HS, Santa-Maria C, Schneider BP, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Wei M, Wisinski KB, Yeung KT, Young JS, Schonfeld R, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2024;22(5):331-57.
- Hannouf MB, Zaric GS, Blanchette P, Brezden-Masley C, Paulden M, McCabe C, Raphael J, Brackstone M. Cost-effectiveness analysis of multigene expression profiling assays to guide adjuvant therapy decisions in women with invasive early-stage breast cancer. Pharmacogenomics J 2020;20(1):27-46.
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Hayes DF. 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 Summary. J Oncol Pract 2016;12(4):384-9.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2023.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2019.
- Health Quality Ontario (HQO). ONTARIO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SERIES
- Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Toronto, ON : HQO; 2020.
- Hyams DM, Bareket-Samish A, Rocha JEB, Diaz-Botero S, Franco S, Gagliato D, Gomez HL, Korbenfeld E, Krygier G, Mattar A, De Pierro AN, Borrego MR, Villarreal C. Selecting postoperative adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer: An updated assessment and systematic review of leading commercially available gene expression assays. J Surg Oncol 2024;130(2):166-87.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation d'EndoPredict et de Prosigna dans la cas de cancer du sein invasif précoce. Québec, QC : INESSS; 2018.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du test Oncotype DX aux fins de décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein infiltrant. Québec, QC : INESSS; 2016.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee ES, Pierga JY, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung KH, Ferrero JM, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN.

- 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-47.
- Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Puzsai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(2):159-82.
- Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(8):1003-22.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. 2024.
- Munkacsy G, Santarpia L, Gyorffy B. Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer-Patient Stratification Based on Molecular and Tumor Microenvironment Features. *Biomedicines* 2022;10(2)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2024. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2024.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). DG34 Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: evidence review. Londres, Angleterre : NICE; 2024a.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Londres, Angleterre : NICE; 2024b.
- Nunes AT, Collyar DE, Harris LN. Gene Expression Assays for Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Understanding the Differences. *JNCI Cancer Spectr* 2017;1(1):pkx008.
- Oliveira LJC, Amorim LC, Megid TBC, de Resende CAA, Mano MS. Gene expression signatures in early breast cancer: Better together with clinicopathological features. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;175:103708.
- Pauls M et Chia S. Clinical Utility of Genomic Assay in Node-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Curr Oncol* 2022;29(7):5139-49.
- Puppe J, Seifert T, Eichler C, Pilch H, Mallmann P, Malter W. Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2020;15(4):355-65.
- Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M. 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.

- Siow ZR, De Boer RH, Lindeman GJ, Mann GB. Spotlight on the utility of the Oncotype DX((R)) breast cancer assay. *Int J Womens Health* 2018;10:89-100.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Jr., Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Jr., Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
- Statistiques canadiennes sur le cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer - société canadienne du cancer. 2023.
- Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. *Ochsner J* 2017;17(4):405-11.

ANNEXE A

Critères de sélection et autres sources consultées

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents retenus

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Patients visés par les critères d'inclusion des tests de profilage d'expression multigénique : - adultes ≥ 18 ans - personnes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+, HER2-	s.o.
Interventions	- EndoPredict^{MC} - Oncotype DX^{MC} - Prosigna^{MC}	Autres analyses de profils d'expression multigénique (MammaPrint ^{MC} , IHC4 ^{MC})
Comparateurs	- Résultats des tests clinicopathologiques classiques uniquement - Comparaison entre les différents tests à l'étude	s.o.
Résultats d'intérêt	<u>Validité clinique :</u> - Valeur pronostique du risque de survie sans récidive à distance et récidive à distance; <u>Utilité clinique :</u> - Taux de survie général - Taux de survie sans récidive à distance	s.o.
Temporalité	Aucune durée limite du suivi	s.o.
Milieu d'intervention	- Pratique privée ou hospitalière - Aucune restriction géographique	s.o.
Période de recherche	2018 (date de publication des précédents travaux de l'INESSS sur le sujet) jusqu'à 2023	Publication datant d'avant 2018
Types de publications	- Étude de cohorte et ECRA - Évaluations des technologies de la santé - Guide de pratique clinique	Revue littéraire, série de cas (n < 10), éditoriaux, résumés, études de cas, études in vitro ou sur les animaux Abrégés de présentations
Langue	Anglais et français	Autres langues

ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire; HER2- : absence d'amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RH+ : expression des récepteurs hormonaux; s.o. : sans objet.

Tableau A-2 Autres sources consultées – littérature grise

Date de consultation : décembre 2024

Sites Web d'organisations en ETMISS
Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS / CADTH)
British Columbia Guidelines
bpac^{nz} Guidelines
Guidelines International Network (GIN)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Health Quality Ontario (HQO)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Prosigna
EndoPredict
ExactSciences
ClinicalTrials
Moteurs de recherche
Google

ANNEXE B

Recommandations des guides de pratique clinique

Tableau B-1 **Recommandations des guides de pratique clinique sur les tests de profilage d'expression multigénique pour évaluer le risque de récurrence de cancer du sein précoce**

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
INESSS Oncotype DX^{MC} (ODX) [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2016] Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2018] Québec, Canada	Utilisation du test Oncotype DX^{MC} [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2016] : Maintenir le remboursement du test ODX accordé aux patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué, de statut RE+ et HER2- sans envahissement ganglionnaire ou avec microenvahissement (stade N1mi), qui présentent ou dont la tumeur présente l'une des caractéristiques suivantes : ▪ Stade pT1b (> 0,5 cm à 1,0 cm) et soit : – grade histologique 2 et RH 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 cm à 2,0 cm) et soit : – grade 1 et RH faiblement exprimés (RE < 80 % ou RP < 20 %), – grade 1 et jeune âge (≤ 40 ans) – grade 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 ≥ 30 %; Personnes non admissibles au test : ▪ femmes ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique sans facteurs défavorables, ▪ patientes atteintes de carcinome tubulaire aux adénoïdes kystiques, ▪ patientes âgées de plus de 80 ans, et	Pas de mise à jour

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
	patientes qui ne recevront pas d'HT adjuvante (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase). Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} [INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX (INESSS), 2018] : L'INESSS recommande que les tests EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC} ne soient pas inclus dans le <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i>.	
Health Quality Ontario (2020) ¹¹ Canada	Recommande de financer publiquement les tests de profilage de l'expression génétique (EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC}, Prosigna^{MC}, MammaPrint^{MC}) pour les personnes atteintes d'un cancer du sein invasif à un stade précoce dont les tumeurs présentent toutes les caractéristiques suivantes : - RE+ - HER2- - Négatif au niveau des ganglions lymphatiques ou micrométastase (qualité de la preuve : modérée à très faible)	Pas de mise à jour
Cancer Care Ontario Canada	Recommandation 2017 [Chang <i>et al.</i>, 2017] : • Patiente atteinte d'un cancer du sein RE+, HER2- micro métastatique (N1m) pour envisager de suspendre la chimiothérapie : Oncotype DX^{MC} et Prosigna^{MC} – pronostics dans un groupe de traitement sans chimiothérapie. Oncotype DX^{MC} est un facteur prédictif relatif au bénéfice d'une chimiothérapie dans le groupe à haut risque. • Patiente atteinte d'un cancer du sein RE+, HER2-, ganglion négatif pour envisager de suspendre la chimiothérapie : utiliser Oncotype DX^{MC}, Prosigna^{MC} et EndoPredict^{MC} • Patiente atteinte d'un cancer du sein RE+, HER2-, ganglion négatif pour envisager une chimiothérapie : utiliser Oncotype DX^{MC} pour le pronostic des résultats à risque faible à élevé et prédictif pour un résultat à risque élevé.	Document 2022 [Blanchette <i>et al.</i>, 2022] : • Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce positif au récepteur des œstrogènes (RE) / négatif au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), les cliniciens doivent envisager d'utiliser des tests de profilage multigénique (Oncotype DX^{MC}, MammaPrint^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC} et Breast Cancer Index^{MC}) pour aider à guider l'utilisation d'un traitement systémique. Les tests de profilage multigénique sont recommandés chez les patients atteints d'une maladie avec des ganglions lymphatiques négatifs ou positifs (1 à 3 ganglions +) qui sont à l'étude pour une chimiothérapie adjuvante si l'utilisation est appuyée par d'autres facteurs cliniques, pathologiques ou liés au • patient (âge, grade ou taille de la tumeur, état ganglionnaire). • Les tests de profilage multigénique doivent être interprétés avec prudence pour les femmes préménopausées où un bénéfice significatif de la

¹¹ Disponible sur le site : <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-gene-expression-profiling-tests.pdf> (consulté le 18 février 2025).

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
		chimiothérapie adjuvante peut encore exister malgré un score de risque faible. • Patients atteints d'une maladie RE+/ HER2- à un stade précoce, les cliniciens peuvent utiliser un résultat à faible risque issu des tests Oncotype DX^{MC}, MammaPrint^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC} / EPclin ou Breast Cancer Index^{MC} pour étayer une décision de ne pas utiliser de chimiothérapie adjuvante. • Chez les patients atteints d'une maladie RE+ / HER2- sans atteinte ganglionnaire, les cliniciens peuvent utiliser un résultat à haut risque d'Oncotype DX^{MC} pour étayer une décision de proposer une chimiothérapie. Un score de récurrence Oncotype DX^{MC} élevé est capable de prédire le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. • Chez les patientes ménopausées atteintes de tumeurs RE+ / HER2- et avec 1 à 3 ganglions positifs, les cliniciens peuvent s'abstenir de procéder à une chimiothérapie en fonction d'un score Oncotype DX^{MC} ou MammaPrint^{MC} à faible risque si la décision est étayée par d'autres facteurs cliniques, pathologiques ou liés au patient.
NICE Royaume-Uni	Version 2013 [National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024a] : Oncotype DX^{MC} comme option pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante chez les personnes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce RE-positif, HER2- et sans ganglions lymphatiques atteints si la personne était évaluée comme présentant un risque intermédiaire et si la société fournissait Oncotype DX^{MC} aux organisations du NHS conformément à l'accord confidentiel convenu avec le NICE. Les recommandations encourageaient également la collecte de données sur l'utilisation d'Oncotype DX^{MC} dans le NHS et la poursuite des recherches sur MammaPrint^{MC}, IHC4 et Mammostrat.	Peut être utilisé [National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024b] : EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} ou Prosigna^{MC} comme options en plus de la prise en compte des facteurs de risque cliniques afin de guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du sein précoce RE+ ou RP+ et HER2- avec 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs pour : ▪ les femmes ménopausées; ▪ les hommes; ▪ les personnes trans, non binaires ou intersexuées, selon leur profil hormonal. Ne doit pas être utilisé : - Pour les femmes qui n'ont pas encore atteint la ménopause, EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} et Prosigna^{MC} ne doivent pas être utilisés afin de guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce RE+ ou RP+, HER2- avec 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs.

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
		- MammaPrint^{MC} ne doit pas être utilisé pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ ou RP+, HER2- sans atteinte ganglionnaire ou 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs. Peut-être utilisé avec la génération de preuves : EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} ou Prosigna^{MC} peuvent être utilisés dans le NHS pendant que davantage de preuves sont générées, pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante chez les personnes atteintes d'un cancer du sein précoce RE+ ou RP+, HER2- et ganglionnaire-négatif (y compris la maladie micrométastatique), uniquement si : ▪ elles présentent un risque intermédiaire de récurrence à distance en utilisant un outil validé tel que Predict ou le Nottingham Prognostic Index; ▪ les cliniciens et les entreprises mettent à la disposition du <i>National Cancer Registration and Analysis Service</i> les données du test au niveau des dossiers (informations complètes, actualisées et exploitables). Conditions d'utilisation : EndoPredict^{MC}, Oncotype DX^{MC} ou Prosigna^{MC} pour guider les décisions en matière de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce RE+ ou RP+ et HER2- uniquement si : ▪ les résultats aident la personne et son professionnel de la santé à décider ensemble de l'opportunité d'une chimiothérapie adjuvante ; ▪ les tests sont utilisés dans le cadre de leur champ d'application prévu : - EndoPredict^{MC} (RE+, ou RE+ et RP+); - Oncotype DX^{MC} (RE+ ou RP+, ou les deux); - Prosigna^{MC} (RE+ ou RP+, ou les deux; uniquement pour les femmes ménopausées).

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
HAS France	Document 2019 [Haute Autorité de Santé (HAS), 2019] : Utilisation des signatures génomiques (Oncotype DX^{MC}, Mammaprint^{MC}, EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC}) – potentiellement d'intérêt pour les femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce RH+, HER2- et avec une incertitude décisionnelle : ▪ ayant un degré de prolifération intermédiaire (environ 5 à 10 % des cancers invasifs) + adénocarcinome infiltrant, pT1c-2 pN0-N1mi14 de grade 2 et sans indication préalable de CTA au vu des autres critères de mauvais pronostic. La HAS n'est pas en mesure de préconiser cette utilisation en dehors du cadre de la recherche et de l'innovation, du fait de l'absence de preuves directes en faveur d'une utilité clinique.	Document 2023 [Haute Autorité de Santé (HAS), 2023] : Oncotype DX^{MC} chez les patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans) ayant une tumeur RH+, HER2- : ▪ pT1c (taille de 1 à 2 cm) grade 2 et sans envahissement ganglionnaire N0 : le clinicien doit s'assurer, à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS, que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est supérieur à 2 %; ▪ pT2 grade 2 et sans envahissement ganglionnaire N0 : en cas de taille tumorale > 3 cm, discuter attentivement l'indication de signature au cas par cas et en RCP en prenant en considération : l'âge*, l'option néoadjuvante écartée, les préférences de la patiente informée du gain prévisible de la chimiothérapie adjuvante sur la survie à 10 ans et du risque encore mal connu de la perte de chance sur le plan oncologique. ▪ En dehors de ces deux populations, le recours aux signatures génomiques n'est pas indiqué chez des patientes en préménopause (ou d'âge ≤ 50 ans). Élargir le recours aux quatre signatures génomiques (Oncotype DX^{MC}, Mammaprint^{MC}, EndoPredict^{MC} et Prosigna^{MC}) pour les femmes atteintes d'un cancer RH+, HER2-, si postménopause ou âgées > 50 ans, et jusqu'à 70 ans : ▪ pT2 N0 grade 2 ▪ pT1c-T2 pN1/N1mi grade 2 ▪ pT2pN1 grade 1
ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>) États-Unis	Recommandation 2016 [Harris <i>et al.</i>, 2016] : Oncotype DX^{MC} ou EndoPredict^{MC} ou Prosigna^{MC} ▪ femme ayant un cancer du sein RE+ et RP+, HER2- sans atteinte ganglionnaire. Non recommandé pour les personnes qui ont une atteinte ganglionnaire.	Recommandation 2022 pour Oncotype DX^{MC} [Andre <i>et al.</i>, 2022] : ▪ Si une patiente est atteinte d'un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, le clinicien peut utiliser le test Oncotype DX^{MC} pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : forte</i>). ▪ Si une patiente est ménopausée et présente un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire (1 à 3 ganglions positifs), le clinicien peut utiliser le test

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
		Oncotype DX^{MC} pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : forte</i>). ▪ Si une patiente est préménopausée et présente un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (1 à 3 ganglions positifs), le test Oncotype DX^{MC} ne doit pas être proposé pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : élevée, force de la recommandation : modérée</i>). ▪ Chez les patientes préménopausées avec un cancer du sein RE+, HER2- sans atteinte ganglionnaire, les cliniciens peuvent utiliser Oncotype DX^{MC}. ▪ Si un patient est atteint d'un cancer du sein avec au moins 4 ganglions positifs, les preuves de l'utilité clinique du test Oncotype DX^{MC} de routine pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée</i>). EndoPredict^{MC} ▪ Si une patiente est ménopausée et présente un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec 1 à 3 ganglions positifs, le clinicien peut utiliser le test EndoPredict^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée</i>). ▪ Si une patiente est préménopausée et présente un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec 1 à 3 ganglions positifs, le clinicien ne doit pas utiliser le test EndoPredict^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée</i>). ▪ Si une patiente est atteinte d'un cancer du sein avec 4 ganglions positifs, les preuves de l'utilité clinique de l'utilisation systématique du test EndoPredict^{MC} pour guider les décisions relatives à l'hormonothérapie adjuvante et à la chimiothérapie sont insuffisantes (<i>qualité</i>

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
		<i>des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée).</i> Prosigna^{MC} ▪ Si une patiente est ménopausée et a un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, le clinicien peut utiliser le test Prosigna pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée).</i> ▪ Si une patiente est préménopausée et présente un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire ou avec un envahissement ganglionnaire, le clinicien ne doit pas utiliser le test Prosigna^{MC} pour guider les décisions relatives à la chimiothérapie systémique adjuvante (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : modérée).</i> ▪ Si une patiente est ménopausée et présente un cancer du sein avec 1 à 3 ganglions positifs, les preuves ne sont pas concluantes pour recommander l'utilisation du test Prosigna^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie (<i>qualité des preuves : intermédiaire; force de la recommandation : modérée).</i> ▪ Si une patiente a un cancer du sein avec 4 ganglions positifs, les preuves de l'utilité clinique de l'utilisation systématique du test Prosigna^{MC} pour guider les décisions concernant l'hormonothérapie adjuvante et la chimiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation (<i>qualité des preuves : insuffisante; force de la recommandation : forte).</i>
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) États-Unis	Informations non retraçables	Recommandation 2024 [National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024] : Les tests d'expression génétique (Oncotype DX^{MC} préféré par le groupe NCCN, Mammaprint^{MC}, Prosigna^{MC}, EndoPredict^{MC}, Breast Cancer Index^{MC}) peuvent être envisagés pour aider à évaluer le risque de récurrence, mais non pour prédire la réponse à la chimiothérapie chez les femmes ayant un cancer du sein précoce : ▪ RH+, HER2-, patiente postménopause avec pT1-3 pN0 ou pN+

Agences Pays	Recommandations avant 2022	Recommandations en 2022-2024
		RH+, HER2-, patiente préménopause avec pT1-3 pN0 ou pN+ (Niveau de preuve et consensus : 1* pour postménopause et 2A# pour préménopause pour Oncotype DX^{MC} – Mammaprint^{MC} 1*- Prosigna^{MC} et Endopredict^{MC} 2A#)
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) Europe	Informations non retraçables	Recommandation 2023 [Loibl <i>et al.</i>, 2024] : - En cas de cancer du sein précoce positif aux récepteurs hormonaux (RH) et HER2- avec incertitude quant aux indications de la chimiothérapie adjuvante (après prise en compte de tous les facteurs cliniques et pathologiques), des tests d'expression génétique et une évaluation de la réponse endocrinienne en préopératoire peuvent être utilisés [niveau de preuve II, force de la recommandation B (preuve forte à modéré)]. - La stratégie de traitement pour chaque patient doit être basée sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices prenant en compte la charge tumorale (taille et localisation de la tumeur primaire, le nombre de lésions et étendue de l'atteinte ganglionnaire) et la biologie (pathologie, y compris les biomarqueurs et l'expression génique), ainsi que l'âge, le statut ménopausique, l'état de santé général et les préférences du patient [niveau de preuve I, force de recommandation A]. Cancer du sein précoce RH+ et HER2- : En cas d'incertitude sur les indications de la chimiothérapie adjuvante (après examen de tous les facteurs cliniques et pathologiques) des tests d'expression génétique ou une évaluation de la réponse endocrinienne peuvent être utilisés pour guider les décisions sur la chimiothérapie adjuvante [niveau de preuve I, force de recommandation A].

* Catégorie 1 : sur la base de preuves de haut niveau (≥ 1 essai randomisé de phase 3 ou méta-analyses robustes et de haute qualité), il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % de soutien du panel) selon lequel l'intervention est appropriée; # catégorie 2A : sur la base de preuves de niveau inférieur, il existe un consensus uniforme du NCCN (≥ 85 % de soutien du panel) selon lequel l'intervention est appropriée.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

