

# Atelier

Recommandations pour analyser et interpréter les signatures moléculaires pronostiques dans les cancers du sein

Patricia de Cremoux et Suzette Delalogue

Avec le soutien du



Groupe Français de  
Cytogénomique Oncologique



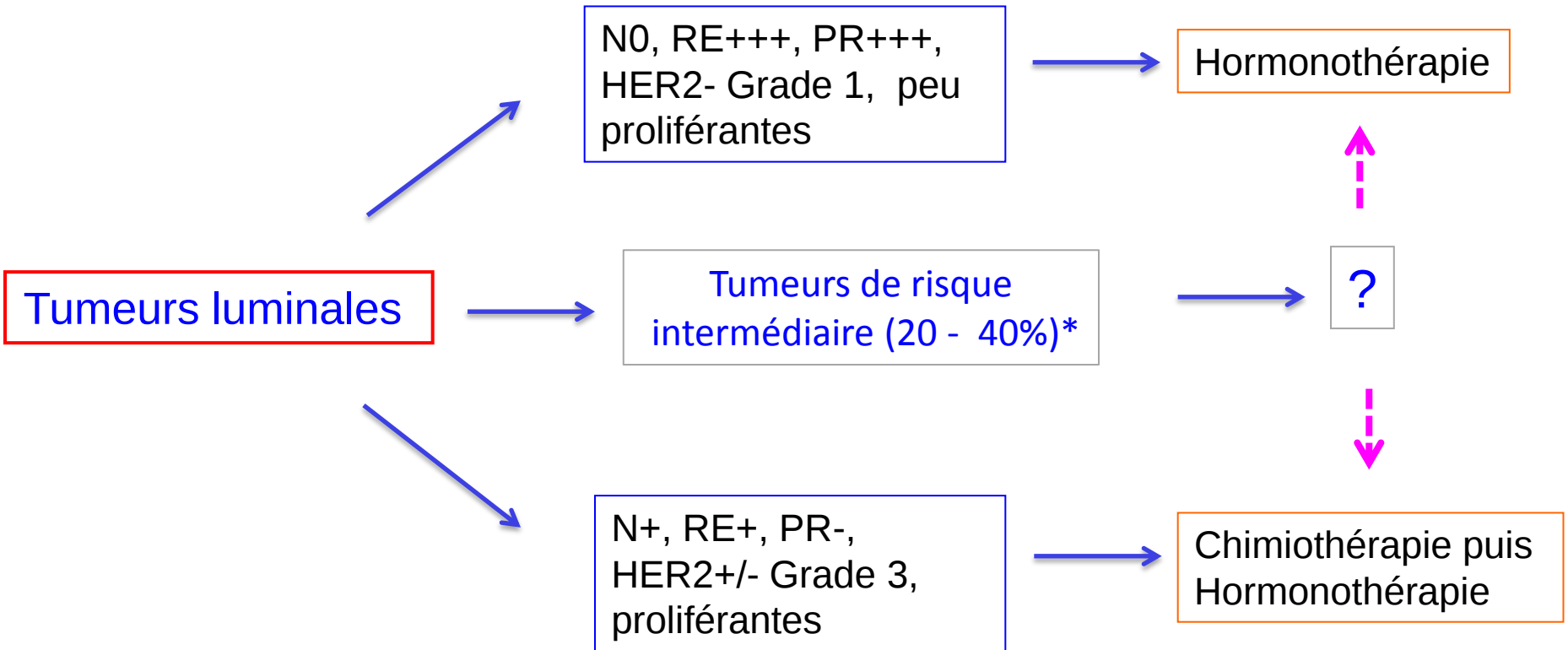
# Lien d'intérêt

## **Dr Suzette Delaloge**

Aucun lien d'intérêt dans ce domaine

## **Dr Patricia de Cremoux**

Aucun lien d'intérêt dans ce domaine





# Plan

1. **Quelles indications de prescription / conditions de prescription**
2. **Quels tests choisir**
3. **Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique**
4. **Quelle prise en charge financière**
5. **Interpréter les résultats et lire le compte rendu**
6. **Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus**



# Plan

1. **Quelles indications de prescription / conditions de prescription**
2. Quels tests choisir
3. Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique
4. Quelle prise en charge financière
5. Interpréter les résultats et lire le compte rendu
6. Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus



## Question n°1 : Quelles indications de prescription / conditions de prescription ?

**Affirmation**

**ACCORD / DESACCORD**

**Indication des tests : Incertitude quant au rapport bénéfice/risque de la chimiothérapie adjuvante**

- Dans le contexte des cancers du sein luminaux
- Prescription en RCP



## Question n°1 : Quelles indications de prescription / conditions de prescription ?

**Affirmation**

**ACCORD / DESACCORD**

### Tumeurs lumineales :

- Récepteurs d'estrogènes [RE] positifs ( $\geq 10\%$  en IHC), et / ou récepteurs de progestérone [RP] positifs ( $\geq 10\%$  en IHC)
- HER2 (non surexprimé ou si équivoque, non amplifié en technique moléculaire)



# Question n°1 : Quelles indications de prescription / conditions de prescription ?

Affirmation

ACCORD / DESACCORD

(gr UNICANCER)

- Grade 1: T2 N0 ou 1-3 N+
- Grade 2 < 2 cm et :
  - ✓ N0 mais avec prolifération élevée (Ki67 >20%) or emboles
  - ✓ Ou 1-3 N+
- Grade 2 : 2.1-5 cm, N0
- Grade 3: 1-2 cm, N0

En dehors de ces indications, discussion et validation en RCP



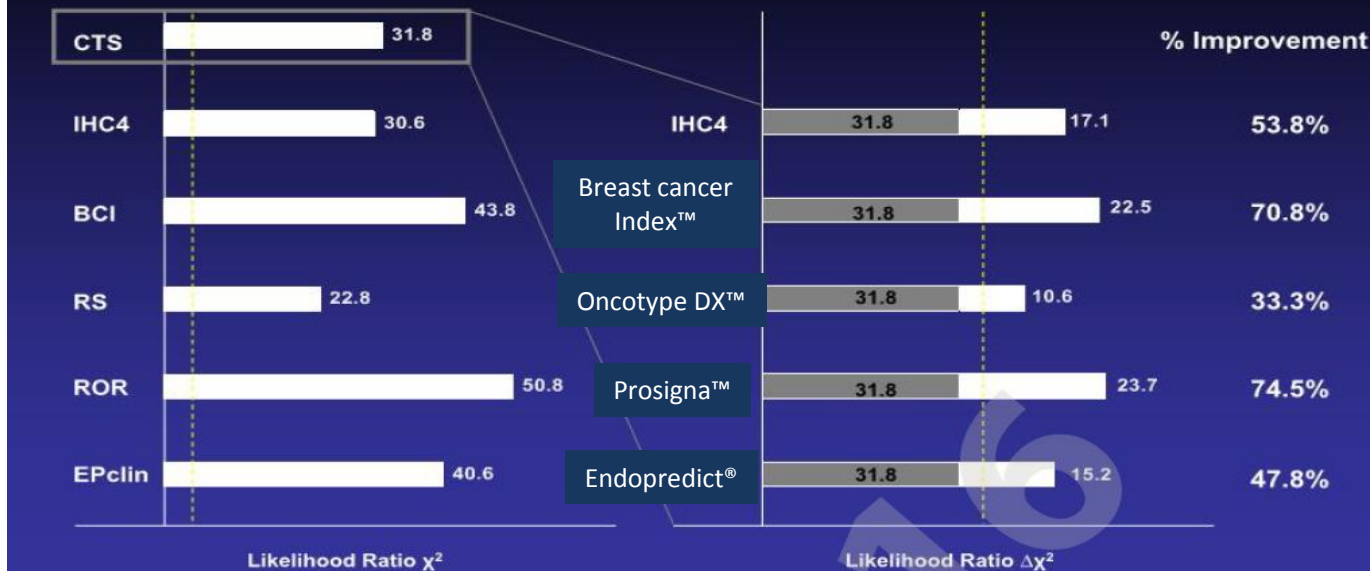
# Plan

1. Quelles indications de prescription / conditions de prescription
2. **Quels tests choisir**
3. Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique
4. Quelle prise en charge financière
5. Interpréter les résultats et lire le compte rendu
6. Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus

|                           | Oncotype DX            | Mammaprint                    | PROSIGNA                       | EndoPredict         |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Tissu analysé             | FFPE                   | FFPE et Congelé               | FFPE                           | FFPE                |
| Nombre de Gènes analysés  | 16 + 5 réf             | 70                            | 50 + 8 réf                     | 8 + 3 réf           |
| Population cible          | RE+, HER2-, N-, T1T2   | Tous cancers localisés ≤ 3 N+ | Post menop RE+, HER2-, N- / N+ | RE+, HER2-, N- / N+ |
| Classification            | Bas/ Interm/ haut      | Bas/ haut                     | Bas/ Interm/ haut              | Bas/ haut           |
| Réalisation               | Centralisé USA RT-qPCR | Centralisé Pays –Bas RT-qPCR  | Local Nanostring               | Local RT-qPCR       |
| Nb patientes dans études  | > 8000                 | Env 2500                      | Env 2500                       | > 4000              |
| Multivariées              | oui (sans Ki)          | oui (sans Ki)                 | Oui (sans Ki)                  | oui (avec Ki)       |
| Niveau preuve Simon Hayes | Ib                     | Ia/b                          | Ib                             | Ib                  |
| Signature pronostique     | oui                    | oui                           | oui                            | oui                 |

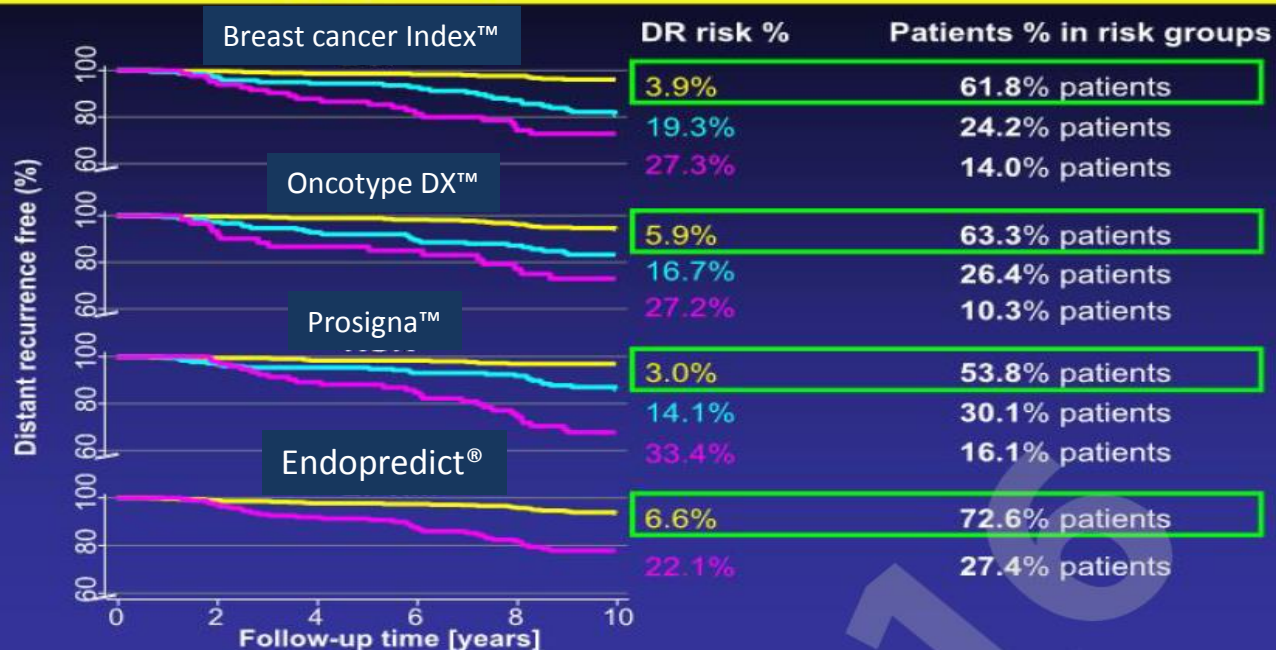
Paik et al, Nature 2002; Wapits et al Clin Cancer Res 2011; Perou et al, Nature 2000; Sotiriou et al NEJM 2008

## Prognostic value years 0-10 – node-negative

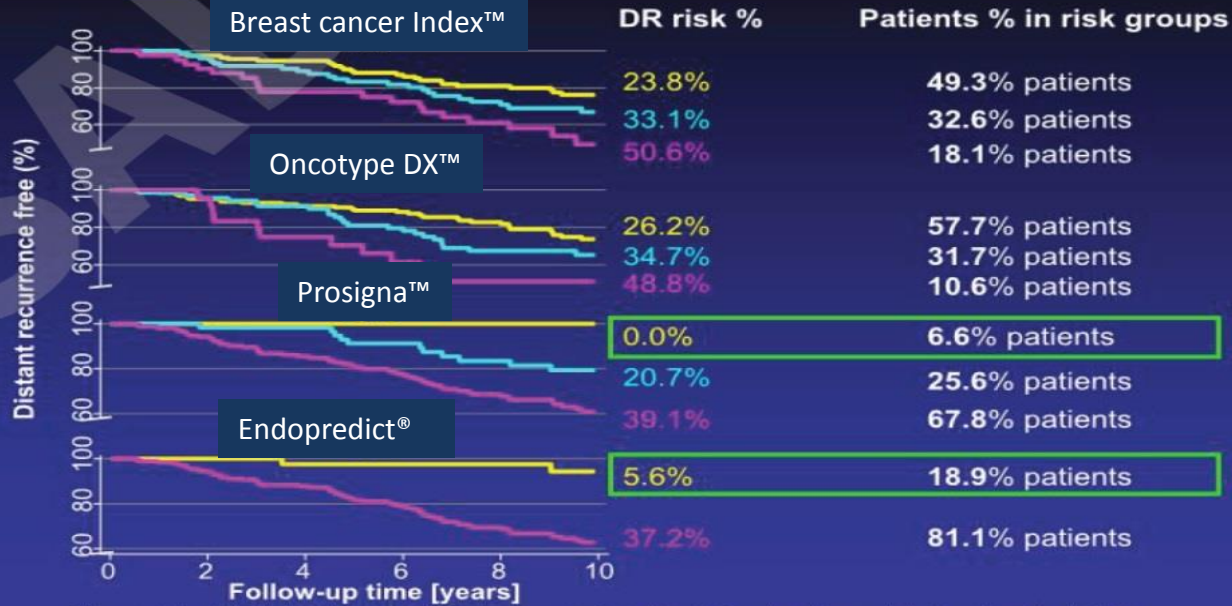


**TransATAC : Valeur ajoutée par rapport à un score clinico-pathologique**

## DR free (%) in years 0-10 — node-negative



## DR free (%) in years 0-10 – node-positive



This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact i.sestak@qmul.ac.uk for permission to reprint and/or distribute.

**ROR : seuil déterminé dans l'essai TransATAC**

| Test                    | Cancer du sein RE+<br>HER2- N-                                               | Cancer du sein RE+<br>HER2- N+ | Autres      |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Oncotype DX™            | Décision chimio: Oui<br>Evidence: élevée<br>Niveau: fort                     | Non                            | Non         |
| Endopredict®            | Décision chimio: Oui<br>Evidence: interm<br>Niveau: <b>Réévalué fin 2016</b> | Non                            | Non premeno |
| Mammaprint®             | Non                                                                          | Non                            | Non         |
| PROSIGNA™               | Décision chimio: Oui<br>Evidence: élevée<br>Niveau: fort                     | Non                            | Non         |
| Breast Cancer<br>Index™ | Décision chimio: Oui<br>Evidence: interm                                     | Non                            | Non         |

| Test        | Cancer du sein RE+<br>HER2- N-                             | Cancer du sein RE+<br>HER2- N+ | Autres |
|-------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|
| Mammostrat® | Non                                                        | Non                            | Non    |
| IHC4™       | Non                                                        | Non                            | Non    |
| UPA/Pai1™   | Décision chimio: Oui<br>Evidence: élevée<br>Niveau: faible | Non                            | Non    |
| CTC         | Non                                                        | Non                            | Non    |
| TILs        | Non                                                        | Non                            | Non    |
| Ki67        | Non                                                        | Non                            | Non    |

Guidelines on the use of biomarkers in patients with invasive breast cancer. EGTM recommendations. BCI, Breast Cancer Index; LOE, (level of evidence) based on Ref. [6] SOR (strength of recommendation) based on Ref. [7].

| Biomarker   | Recommendation                                                                                                                                                                                                     | LOE | SOR |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| ER          | For predicting the response to endocrine therapy in patients with early or advanced breast cancer.<br>Mandatory in all patients.                                                                                   | IA  | A   |
| PR          | In combination with ER for predicting response to endocrine therapy in patients with early or advanced breast cancer.<br>Mandatory in all patients.                                                                | IB  | A/B |
| HER2        | For predicting response to anti-HER2 therapy in patients with early or advanced breast cancer.<br>Mandatory in all patients.                                                                                       | IA  | A   |
| Ki67        | In combination with established clinical and pathological factors for determining prognosis in patients with newly diagnosed invasive breast cancer, especially if values are low or high.                         | IB  | A/B |
| uPA/PAI-1   | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy to patients with ER-positive, HER2-negative, lymph node-negative disease.                                     | IA  | A   |
| Oncotype DX | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy in patients with ER-positive HER2-negative lymph node-negative and lymph node-positive (1–3 nodes) disease.   | IB  | A   |
| MammaPrint  | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy to patients with ER-positive, HER2-negative, lymph node-negative and lymph node-positive (1–3 nodes) disease. | IA  | A   |
| Prosigna    | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy to patients with ER-positive HER2-negative, lymph node-negative and lymph node-positive (1–3 nodes) disease.  | IB  | A   |
| EndoPredict | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy to patients with ER-positive HER2-negative lymph node-negative and lymph node-positive (1–3 nodes) disease.   | IB  | A   |
| BCI         | For determining prognosis and aiding decision-making for the administration of adjuvant chemotherapy in patients with ER-positive, HER2-negative, lymph node-negative disease.                                     | IB  | A   |

Recommendations for the use of multianalyte tests in ER-positive, HER-negative breast cancer patients by different expert panels.

| Test           | ASCO | NCCN <sup>a</sup> | ESMO <sup>b</sup> | St. Gallen <sup>b</sup><br>group | EGTM <sup>c</sup> |
|----------------|------|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| uPA/PAI-1      | LN–  | NR                | LN–, LN+          | LN–, LN+                         | LN–               |
| Oncotype<br>DX | LN–  | LN–,<br>LN+       | LN–, LN+          | LN–, LN+                         | LN–, LN+          |
| MammaPrint     | NR   | NR                | LN–, LN+          | LN–, LN+                         | LN–, LN+          |
| Prosigna       | LN–  | NR                | LN–, LN+          | LN–, LN+                         | LN–, LN+          |
| EndoPredict    | LN–  | NR                | LN–, LN+          | LN–, LN+                         | LN–, LN+          |
| BCI            | LN–  | NR                | NR                | LN–, LN+                         | LN–               |

LN–, lymph node–negative; LN+, lymph node–positive (refers to 1–3 metastatic lymph nodes); NR, not recommended; BCI, Breast Cancer Index.

<sup>a</sup> NCCN guidelines discuss MammaPrint and Prosigna but do not specifically recommend either test.

<sup>b</sup> ESMO and the St. Gallen group do not differentiate between lymph node–negative and lymph node–positive disease.

<sup>c</sup> EGTM guidelines relate to data in this article.

**Table 4.** Kappa statistics for tests providing risk predictions\*

| Test                                         | MammaPrint (low),<br>Kappa statistic (95% CI) | Prosigna (low/intermediate),<br>Kappa statistic (95% CI) | IHC4 (low/intermediate),<br>Kappa statistic (95% CI) | IHC4-AQUA† (low/low-mid),<br>Kappa statistic (95% CI) |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Oncotype DX<br>(recurrence score $\leq 25$ ) | 0.40 (0.30 to 0.49)                           | 0.44 (0.33 to 0.54)                                      | 0.53 (0.41 to 0.65)                                  | 0.40 (0.30 to 0.51)                                   |
| MammaPrint                                   | –                                             | 0.53 (0.43 to 0.63)                                      | 0.33 (0.21 to 0.44)                                  | 0.42 (0.30 to 0.53)                                   |
| Prosigna (low/intermediate)                  | –                                             | –                                                        | 0.39 (0.27 to 0.50)                                  | 0.43 (0.31 to 0.54)                                   |
| IHC4 (low/intermediate)                      | –                                             | –                                                        | –                                                    | 0.60 (0.50 to 0.70)                                   |

\*Kappa statistics are for agreement between categorization into combined low and intermediate risk vs high risk. CI = confidence interval.

†IHC4-AQUA mid risk and high risk are combined for this analysis.

**Table 5.** Number of tests agreeing with each test

| No. of other tests agreed with test | Oncotype DX No. (%) | Prosigna No. (%) | MammaPrint No. (%) | IHC4 No. (%) | IHC4-AQUA No. (%) |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------|-------------------|
| 4                                   | 119 (39.4)          | 119 (39.4)       | 119 (39.4)         | 119 (39.4)   | 119 (39.4)        |
| 3                                   | 84 (27.8)           | 77 (25.5)        | 73 (24.2)          | 67 (22.2)    | 75 (24.8)         |
| 2                                   | 54 (17.9)           | 52 (17.2)        | 47 (15.6)          | 36 (11.9)    | 33 (10.9)         |
| 1                                   | 31 (10.3)           | 33 (10.9)        | 34 (11.2)          | 25 (8.3)     | 27 (9.0)          |
| 0                                   | 13 (4.3)            | 18 (6.0)         | 25 (8.3)           | 10 (3.3)     | 17 (5.6)          |
| Missing                             | 1 (0.3)             | 3 (1.0)          | 4 (1.3)            | 45 (14.9)    | 31 (10.3)         |



## Question n°2 : Quels tests choisir ?

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- 4 tests ont une valeur pronostique élevée et sont utilisables pour la décision de chimiothérapie adjuvante - niveaux IB (à IA??)
- Utilisation avant tout dans les N-, mais aussi N+ (1 à 3 gg) pour Endopredict et Prosigna. Discussion avec ptes
- Aucun des 4 tests n'est prouvé supérieur aux autres.
- Forte concordance en population, Faible concordance individuelle
- Les tests restent imparfaits, les catégories intermédiaires sont difficiles à utiliser

➔ *Peut-on répondre pour un test précis en 2017 ?*

**NON** *La réponse idéale serait le résultat d'études prospectives... dans 15 ans ?*



# Plan

1. Quelles indications de prescription / conditions de prescription
2. Quels tests choisir
3. **Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique**
4. Quelle prise en charge financière
5. Interpréter les résultats et lire le compte rendu
6. Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus



## Question n°3 : Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique

**Affirmation**

**ACCORD / DESACCORD**

### **Tests décentralisés**

- Endopredict : 9 plateformes
- Prosigna : 8 plateformes

### **Tests centralisés**

- Oncotype DX
- Mammaprint



## Question n°3 : Quelles modalités analytiques des tests décentralisés ? Organisation pratique

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Demande d'analyse (clinicien, RCP)
- Sélection et envoi matériel (pathologiste)
- Réalisation du test, analyse et envoi des résultats (plateformes de génétique somatique, laboratoires d'anatomopathologie, biologiste)



## Question n°3 : Préparation de l'échantillon (pièce chirurgicale, bloc fixé)

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

### Etape cruciale, qui nécessite l'expertise du pathologiste

- Sélection du bloc le plus représentatif
- Evaluation de la cellularité tumorale (nb noyaux de cellules tumorales / nb de noyaux de cellules normales)

1/ cellularité tumorale  $>30\%$  → Coupes épaisses de 10  $\mu\text{m}$  (1 à 2)

2/ cellularité tumorale  $\leq 30\%$  → Macrodissection sur lames de la zone tumorale

# Question n°3

## Affirmation

ACCORD / DESACCORD

### Analyse : se fait sur l'ARN extrait du tissu fixé

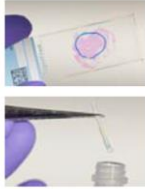
- ENDOPREDICT : basé sur une amplification des gènes cibles par qPCR (Myriad) sur VERSANT qPCR (Siemens) ou Stratagene MX3005p (Agilent) (12 gènes)
- PROSIGNA : analyse de l'expression des gènes cibles sans amplification , sur nCounter (Nanostring technologies) (50 gènes)
- Oncotype DX et Mammaprint : qPCR (21 et 70 gènes respectivement)

# Question n°3

## Affirmation

ACCORD / DESACCORD

Sélection préparation du tissu



Extraction d'ARN

Envoi de l'échantillon  
en centralisé

- USA Oncotype Dx
- Pays Bas Mammaprint



nCounter, Prosigna

qPCR, Endopredict

Contrôle de qualité, expertise  
biologique, interactions directes



## Question n°3 : Quelles modalités analytiques des tests décentralisés ? Délais

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Transmission, demande : en RCP, immédiate ?
- Préparation de l'échantillon : délai variable
- Tests
  - ✓ Endopredict : test rendu en 2 à 5 j
  - ✓ Prosigna .....
  - ✓ Oncotype Dx.....
  - ✓ Mammaprint.....



# Plan

1. Quelles indications de prescription / conditions de prescription
2. Quels tests choisir
3. Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique
- 4. Quelle prise en charge financière**
5. Interpréter les résultats et lire le compte rendu
6. Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus

# Question n°4 : Quelle prise en charge financière ?

Affirmation



**RIHN : 1er avril 2016**

**ACCORD / DESACCORD**

| DGOS                 | REFERENTIEL DES ACTES INNOVANTS HORS NOMENCLATURE     |              | V 2016                               | Date de validité : du 01/01/2016 au 31/12/2016                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code acte RIHN V2015 | Libelé de l'acte RIHN                                 | Cotation     | Valorisation (base 0,27 € ou 0,28 €) | Note de commentaire                                                                                                                                                                                                                                      |
| N537                 | Signature d'expression génique dans le cancer du sein | AHC/BHN 6850 | 1,849.50€                            | Indications: (i) évaluation de la probabilité de récurrence à distance à dix ans (évaluation pronostique), (ii) évaluation du bénéfice anticipé de la chimiothérapie adjuvante (évaluation prédictive), (iii) la classification moléculaire de la tumeur |

<http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/actes-HN>

- Li-RIHN pour les tests Prosigna et Endopredict
- Remontées de données nationales annuelles
  - ✓ENDPREDICT oui
  - ✓PROSIGNA? Oncotype Dx ?, Mammaprint?
- Autosaisine de l'HAS publiée le 1<sup>er</sup> Mars 2017



# Plan

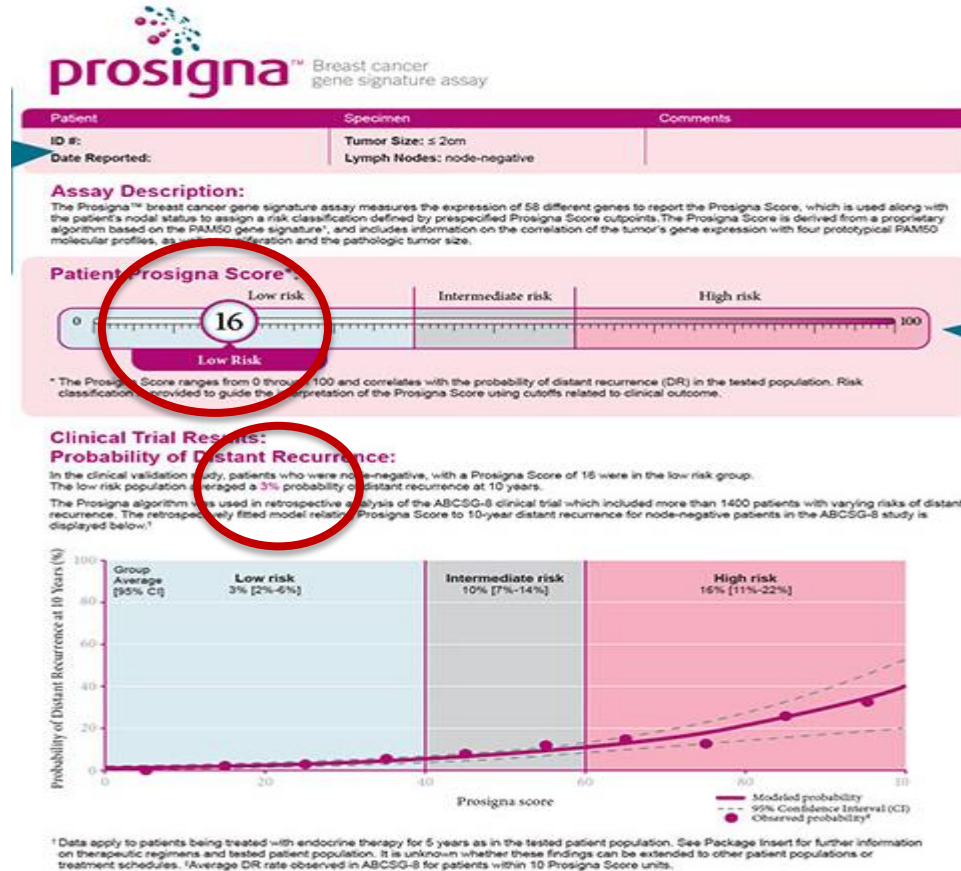
1. Quelles indications de prescription / conditions de prescription
2. Quels tests choisir
3. Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique
4. Quelle prise en charge financière
5. **Interpréter les résultats et lire le compte rendu**
6. Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus

## rendu - Résultat Prosigna™

Risque de métastase à 10  
ans avec  
hormonothérapie

*Inclut le pT et pN*

Résultat  
personnalisé

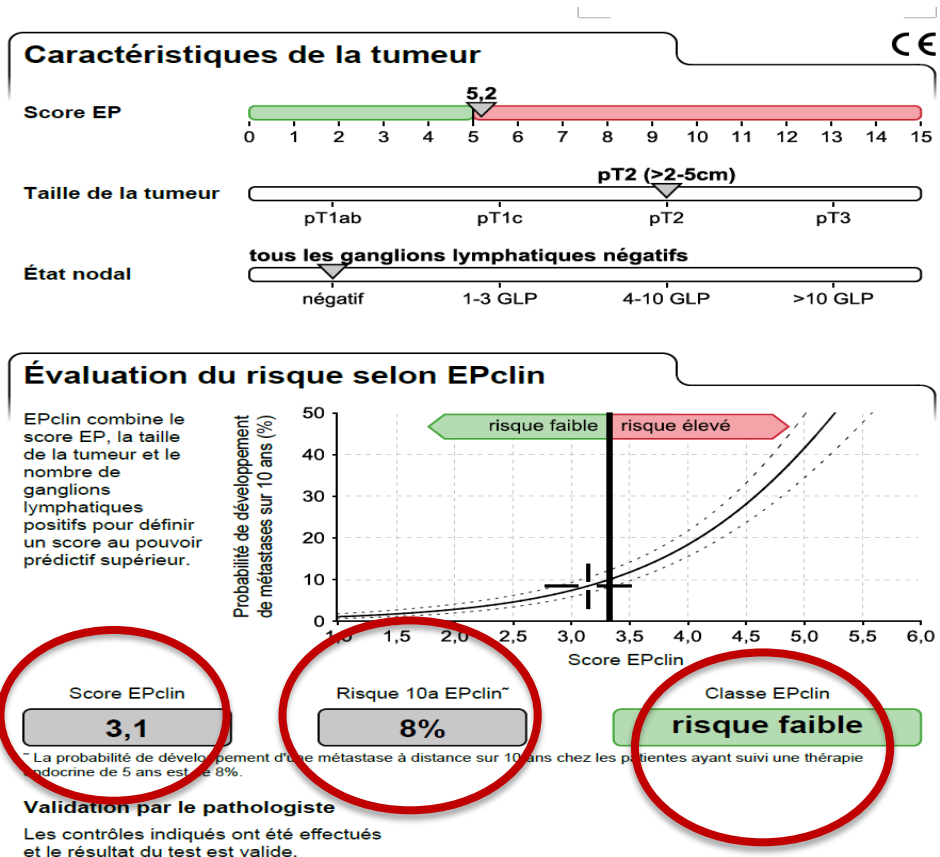


## Résultat Endopredict®

**Risque de métastase  
à 10 ans avec  
hormonothérapie**

*Inclut le pT et pN*

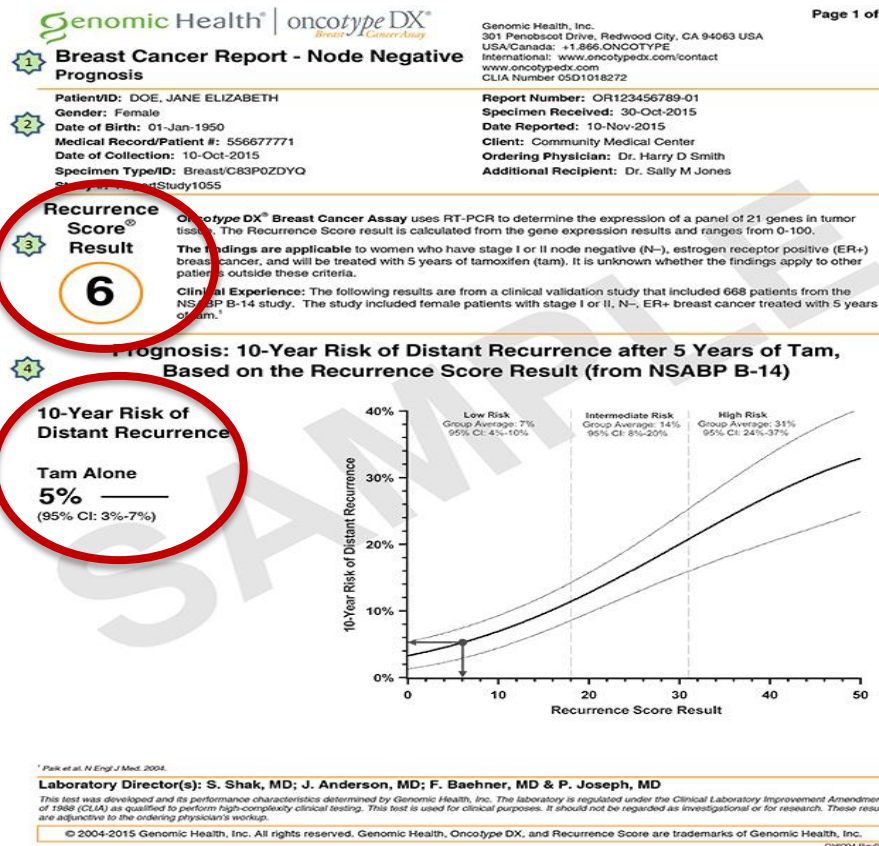
**Résultat  
personnalisé**



## Résultat OncotypeDX™ N-

Risque de rechute  
métastatique à 10 ans  
(avec 5 ans de Tam)

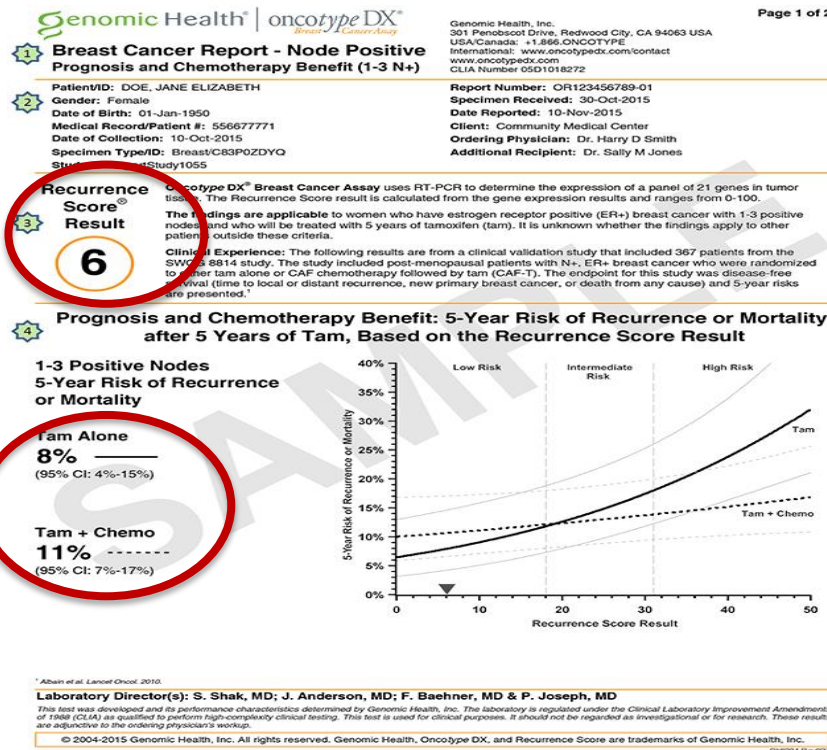
Résultats  
personnalisés



# Résultat OncotypeDX™ N+

Risque de  
rechute ou  
décès à 5 ans  
(avec 5 ans de  
Tam) !!!

Résultats  
personnalisés



# Résultat MammaPrint®

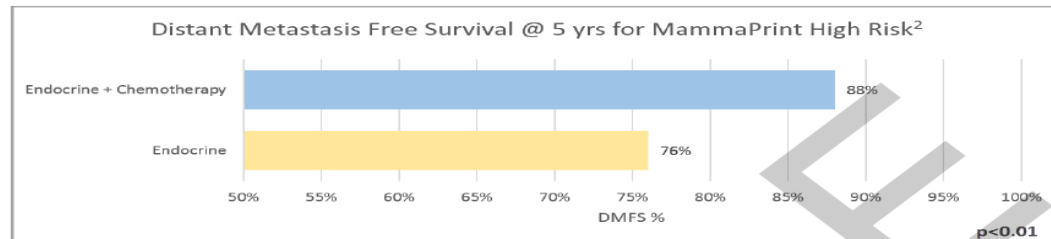
**Risque de  
métastase à 5  
ans SANS AUCUN  
traitement**

**Résultat de groupe  
de risque**

PATIENT NAME: \_\_\_\_\_

REPORTED DATE: **21-Feb-2014**

## Adjuvant Response to Therapy



- The MammaPrint result provides independently validated, statistically significant, additive information for physicians to assist them in making treatment decisions for early stage breast cancer patients.
- If the risk assessment by MammaPrint and clinicopathological characteristics is concordant and indicates a High Risk of recurrence, the use of combined endocrine and chemotherapy (ET+CT) seems clinically indicated.
- If the risk assessment by MammaPrint and clinicopathological characteristics is discordant, MammaPrint High Risk and clinically stratified Low Risk patients will likely benefit from chemotherapy. If these patients are highly endocrine-responsive (>50% ER positivity), endocrine therapy (ET) alone might be the desired option; however, withholding chemotherapy might not be supported due to the observed improvement in DMFS at 5 years for MammaPrint High Risk patients who received ET+CT.
- Other factors, such as age and co-morbidities, may influence the decision-making process for systemic adjuvant therapy shared between the physicians and patients. Distant metastasis-free survival (DMFS) is defined as time from surgery to any distant metastasis.

**Estimated benefit in breast cancer specific survival by trastuzumab:**

For women with early-stage HER2-positive breast cancer, addition of trastuzumab to paclitaxel after doxorubicin and cyclophosphamide results in a 10-year absolute benefit of 9% in overall survival (OS) and 11% in disease-free survival (DFS).<sup>3</sup>

# Résultat Mammaprint®

**Risque de  
métastase à 5  
ans SANS AUCUN  
traitement**

## Summary of Results

PATIENT NAME: **Last Name, First Name**

DOB: **10-Jan-1961**



agendia®  
decoding cancer.

GENDER: Female  
SPECIMEN ID: MRN 123456  
PATIENT/MRN: 945839302  
CUSTOMER REF: 123456789

ORDERED BY: Dr. Doe, John  
ACCOUNT: John Doe Hospital  
1234 Main St.  
Irvine CA 92618 USA

REQUISITION #: 1234567  
SPECIMEN TYPE: FFPE, Core  
SPECIMEN SOURCE: Left Breast  
COLLECTED DATE: 18-Feb-2014  
RECEIVED DATE: 19-Feb-2014  
REPORTED DATE: 21-Feb-2014

Summary of Results: **High Risk Luminal-type (B)**

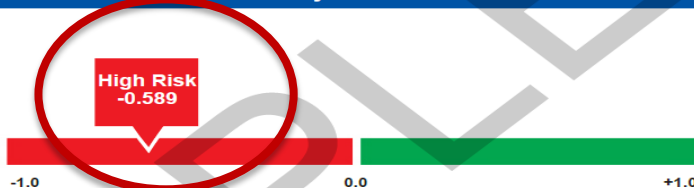
Risk of Recurrence

**High Risk**

Molecular Subtype

**Luminal-type**

## MammaPrint® FFPE: 70-Gene Breast Cancer Recurrence Assay



**Pas de  
personnalisation du  
résultat de risque**



## Question n°5 : Interpréter les résultats et lire le compte rendu

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Bien lire les résultats et bien les expliquer est crucial+++
- Résultats et compte rendus en règle clairs :
  - ✓ Données quantitative avec seuil
  - ✓ Evaluation du risque à 10 ans après 5 ans d'hormonothérapie
  - ✓ 2 classes de risque (faible , élevé) ou 3 classes de risque (faible, intermédiaire, élevé)



# Plan

1. Quelles indications de prescription / conditions de prescription
2. Quels tests choisir
3. Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique
4. Quelle prise en charge financière
5. Interpréter les résultats et lire le compte rendu
6. **Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus**



## Question n°6 : Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus ?

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Utiliser la valeur pronostique à 10 ans du test et les données evidence-based : CHIMIO ou PAS CHIMIO (*Tous*)

- Utiliser la valeur prédictive du test : pas de bon niveau de preuve à ce jour

Etudes en cours TaylorX (*pour les RS intermédiaires*) et RXponder (*pour les N+*) en attente (*Oncotype Dx*)

- Hormonothérapie après 5 ans? Niveau de preuve IIB (*3-4 tests*)

# Restitution

Recommandations pour analyser et interpréter les signatures moléculaires pronostiques dans les cancers du sein

**Patricia de Cremoux et Suzette Delaloge**

Avec le soutien du



Groupe Français de  
Cytogénomique Oncologique



# Question n°1 : Quelles indications de prescription / conditions de prescription ?

## Affirmation

### (gr UNICANCER)

Tumeurs luminales RE+ HER2 neg, avec incertitude sur l'indication de chimiothérapie`

## Prescription en RCP

- Grade 1: T2 N0 ou 1-3 N+
- Grade 2 < 2 cm et :
  - ✓ N0 mais avec prolifération élevée (Ki67 >20%) or embolies
  - ✓ Ou 1-3 N+
- Grade 2 : 2.1-5 cm, N0
- Grade 3: 1-2 cm, N0

|                           | Oncotype DX            | Mammaprint                    | PROSIGNA                       | EndoPredict         |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Tissu analysé             | FFPE                   | FFPE et Congelé               | FFPE                           | FFPE                |
| Nombre de Gènes analysés  | 16 + 5 réf             | 70                            | 50 + 8 réf                     | 8 + 3 réf           |
| Population cible          | RE+, HER2-, N-, T1T2   | Tous cancers localisés ≤ 3 N+ | Post menop RE+, HER2-, N- / N+ | RE+, HER2-, N- / N+ |
| Classification            | Bas/ Interm/ haut      | Bas/ haut                     | Bas/ Interm/ haut              | Bas/ haut           |
| Réalisation               | Centralisé USA RT-qPCR | Centralisé Pays –Bas RT-qPCR  | Local Nanostring               | Local RT-qPCR       |
| Nb patientes dans études  | > 8000                 | Env 2500                      | Env 2500                       | > 4000              |
| Multivariées              | oui (sans Ki)          | oui (sans Ki)                 | Oui (sans Ki)                  | oui (avec Ki)       |
| Niveau preuve Simon Hayes | Ib                     | Ia/b                          | Ib                             | Ib                  |
| Signature pronostique     | oui                    | oui                           | oui                            | oui                 |

Paik et al, Nature 2002; Wapits et al Clin Cancer Res 2011; Perou et al, Nature 2000; Sotiriou et al NEJM 2008



## Question n°2 : Quels tests choisir ?

### Affirmation

- 4 tests ont une valeur pronostique élevée et sont utilisables pour la décision de chimiothérapie adjuvante - niveaux IB (à IA??)
- Utilisation avant tout dans les N-, mais aussi N+ (1 à 3 gg) pour Endopredict et Prosigna. Discussion avec ptes
- Aucun des 4 tests n'est prouvé supérieur aux autres.
- Forte concordance en population, Faible concordance individuelle
- Les tests restent imparfaits, les catégories intermédiaires sont difficiles à utiliser
  
- Test décentralisés : maîtrise du processus
- Robustesse des test validité biologique
- Contrôles de qualité
- Décision clinique avec l'ensemble des résultats

**➔ Peut-on répondre pour un test précis en 2017 ? NON La réponse idéale serait le résultat d'études prospectives... dans 15 ans ?**



## Question n°3 : Quelles modalités analytiques des tests décentralisés : plateformes, délais, organisation pratique

**Affirmation**

**ACCORD / DESACCORD**

### **Tests décentralisés**

- Endopredict : 9 plateformes
- Prosigna : 8 plateformes

### **Tests centralisés**

- Oncotype DX
- Mammaprint

# Question n°4 : Quelle prise en charge financière ?

Affirmation

ACCORD / DESACCORD



**RIHN : 1er avril 2016**

| DGOS                 | REFERENTIEL DES ACTES INNOVANTS HORS NOMENCLATURE     |              | V 2016                               | Date de validité : du 01/01/2016 au 31/12/2016                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code acte RIHN V2015 | Libelé de l'acte RIHN                                 | Cotation     | Valorisation (base 0,27 € ou 0,28 €) | Note de commentaire                                                                                                                                                                                                                                      |
| N537                 | Signature d'expression génique dans le cancer du sein | AHC/BHN 6850 | 1,849.50 €                           | Indications: (i) évaluation de la probabilité de récurrence à distance à dix ans (évaluation pronostique), (ii) évaluation du bénéfice anticipé de la chimiothérapie adjuvante (évaluation prédictive), (iii) la classification moléculaire de la tumeur |

<http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/actes-HN>

- Li-RIHN pour les tests Prosigna et Endopredict
- Remontées de données nationales annuelles
  - ✓ENDPREDICT oui
  - ✓PROSIGNA? Oncotype Dx ?, Mammaprint?
- Autosaisine de l'HAS publiée le 1<sup>er</sup> Mars 2017



## Question n°5 : Interpréter les résultats et lire le compte rendu

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Bien lire les résultats et bien les expliquer est crucial+++
- Résultats et compte rendus en règle clairs :
  - ✓ Données quantitative avec seuil
  - ✓ Evaluation du risque à 10 ans après 5 ans d'hormonothérapie
  - ✓ 2 classes de risque (faible , élevé) ou 3 classes de risque (faible, intermédiaire, élevé)



## Question n°6 : Quelles décisions cliniques prendre avec les résultats obtenus ?

### Affirmation

ACCORD / DESACCORD

- Utiliser la valeur pronostique à 10 ans du test et les données evidence-based : CHIMIO ou PAS CHIMIO (*Tous*)
- Utiliser la valeur prédictive du test : pas de bon niveau de preuve à ce jour  
RXPonder (*pour les N+*) en attente (*Oncotype Dx*)
- Hormonothérapie après 5 ans? Niveau de preuve IIB (*3-4 tests*)