KCE REPORT 298Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

QUEL RÔLE POUR LE TEST MAMMAPRINT® DANS LES DÉCISIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE EN CAS DE CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE ?





KCE REPORT 298Bs
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

QUEL RÔLE POUR LE TEST MAMMAPRINT® DANS LES DÉCISIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE EN CAS DE CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE ?

LORENA SAN MIGUEL, CECILE DUBOIS, SOPHIE GERKENS, JILLIAN HARRISON, FRANK HULSTAERT

PRÉFACE

Le cancer du sein est – de loin – le plus fréquent des cancers féminins, et son pronostic est redoutable puisqu'il est responsable de 20% des décès par cancer chez les femmes. Pourtant, soigné à un stade précoce, il peut être guéri. Et lorsque la femme gagne le combat pour la vie, ce n'est pas sans en avoir payé le prix ; anxiété, douleurs, perte d'une part de sa féminité et cicatrices tant physiques que psychiques. Il est donc totalement normal que le monde médical tente d'optimiser les traitements et cela avec la plus grande certitude possible.

Après une première étude en 2015, le KCE cherche à nouveau à vérifier si un test génomique appelé MammaPrint® peut aider les médecins à choisir s'ils doivent prescrire ou non une chimiothérapie aux femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Une chimiothérapie qui s'impose si elles courent un risque élevé de développer des métastases, mais qui peut être évitée si l'on est certain que ce risque de métastases est (quasi) nul. L'enjeu n'est pas mince, car on connaît la lourdeur de ces traitements et leur impact désastreux sur la qualité de vie. Les femmes et leurs médecins doivent donc assumer un difficile arbitrage entre souffrir avec certitude aujourd'hui et l'espoir, mais l'espoir seulement, d'être débarrassées du crabe demain.

Par rapport à 2015, nous disposons aujourd'hui des résultats d'un essai clinique très attendu. Les oncologues, mais évidemment aussi les premières intéressées, nourrissaient l'espoir que l'évidence scientifique sera enfin suffisante pour recommander l'utilisation de ce test. Mais nous devons tous et toutes déchanter : si aucun résultat n'est clairement défavorable au MammaPrint®, rien ne permet non plus de plaider franchement en sa faveur. Une des carences de l'essai réside certainement dans le manque de prise en considération systématique de la qualité de vie dans le suivi des patientes. Médecins et femmes devront donc attendre cinq années supplémentaires avant de savoir avec certitude si les tests génomiques permettront enfin de choisir les meilleures options. Mais quelle que soit leur fiabilité, les tests ne peuvent à eux seuls dicter la démarche thérapeutique et la pratique du soin ; la patiente devra toujours être entendue et ses préférences respectées.

Marijke EYSSEN
Directeur Général Adjoint a.i.

Christian LÉONARD
Directeur Général a.i.

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**
SYNTHÈSE **2**
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE **3**
2. QU'EST-CE QUE LE TEST MAMMAPRINT® ? **3**
2.1. LE CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE 4
2.2. L'ÉVALUATION DU RISQUE CLINIQUE 4
2.3. LES TESTS D'EXPRESSION GÉNIQUE 5
3. EFFICACITÉ CLINIQUE DU MAMMAPRINT® **6**
3.1. L'ÉTUDE MINDACT 6
3.2. RÉSULTATS 7
3.2.1. Patientes à risque clinique élevé et risque génomique faible 7
3.2.2. Risque clinique faible et risque génomique élevé 8
3.2.3. Qualité de vie 8
3.2.4. Conclusion 8
4. RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU MAMMAPRINT® **9**
4.1. DONNÉES PROBANTES DISPONIBLES 9
4.2. COÛT-EFFICACITÉ DU MAMMAPRINT® 9
5. EXTRAPOLATION AU CONTEXTE BELGE **10**
5.1. DONNÉES UTILISÉES 10
5.2. RÉSULTATS 10
5.3. ESTIMATION DES COÛTS LIÉS À LA CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE 14

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE

En 2015[a], le KCE avait publié une évaluation technologique (*Health Technology Assessment* - HTA) rapide sur les tests d'expression génique ; la conclusion était que les données probantes sur l'utilité clinique de ces tests étaient insuffisantes et qu'une mise à jour de la revue devrait être effectuée dès que de nouvelles données seraient disponibles. Suite à la publication des résultats de l'étude MINDACT sur le test MammaPrint® en août 2016, l'INAMI a donc demandé au KCE une mise à jour de son rapport de 2015.

Début 2017, le Zorginstituut Nederland[b] (ZIN) a mené une évaluation de l'utilité clinique de MammaPrint® dans le cadre d'une collaboration avec EUnetHTA[c], pour laquelle le KCE a joué le rôle de *reviewer*[d]. L'objectif du présent rapport est de compléter cette évaluation clinique par quelques considérations sur le rapport coût-efficacité du test MammaPrint® dans le contexte belge.

2. QU'EST-CE QUE LE TEST MAMMAPRINT® ?

Cadre 1 – Cancer du sein : les chiffres globaux du Registre belge du cancer

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes en Belgique et dans le monde. En 2015, le Registre belge du cancer a rapporté 10 378 cas de cancers du sein chez les femmes.

L'incidence de ce cancer augmente nettement avec l'âge, avec un pic dans la catégorie d'âge de 70 à 75 ans. L'âge moyen des femmes au moment du diagnostic est de 63 ans.

La survie à 5 ans est de 88% (78,2% chez les hommes) et la survie à 10 ans* est de 78,9% (61,9% chez les hommes), mais ce pronostic varie considérablement en fonction du stade clinique du cancer au moment du diagnostic.

La mortalité globale reste considérable et compte pour environ 20% des décès de femmes par cancer en Belgique.

** chiffres disponibles uniquement pour la Flandre*

---

a KCE report 237: Tests de panels de gènes par Next Generation Sequencing pour un traitement ciblé en oncologie et en hémato-oncologie

b www.zorginstituutnederland.nl

c http://www.eunethta.eu/

d National Health Care Institute (ZIN), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04: http://www.eunethta.eu/sites/default/files/EUnetHTA_Mammaprint_report_final.pdf

2.1. Le cancer du sein au stade précoce

Dans cette étude, il est uniquement question du cancer du sein au stade précoce, c'est-à-dire un cancer qui est encore confiné au sein (stade I de la classification TNM – voir cadre 1) et/ou à un nombre limité de ganglions lymphatiques axillaires (stade II). Il n'y a donc pas de métastases à distance.

À l'heure actuelle, la majorité (77,6%) des diagnostics de cancer du sein sont posés chez des patientes[e] au stade précoce (43,2% au stade I et 34,4% au stade II). Dans ces cas, la survie globale à cinq ans est estimée à 99.4% pour le stade I. Le pronostic devient beaucoup plus sombre pour les stades plus avancés (28,0% pour le stade IV).

Tant que le cancer du sein est au stade précoce, le traitement est essentiellement **locorégional**, c'est-à-dire par chirurgie seule ou chirurgie combinée à la radiothérapie. En théorie, ce traitement suffit à éradiquer la tumeur puisqu'elle est encore limitée.

Toutefois, on sait qu'environ 30% des patientes[f] ainsi traitées risquent de développer des **métastases à distance,** généralisant la maladie et la rendant potentiellement incurable. Il existe en effet un risque que des **cellules cancéreuses métastatiques soient déjà présentes, mais indétectables** au moment du diagnostic. C'est pour éradiquer ces cellules métastatiques « infracliniques » que l'on administre à certaines patientes une **chimiothérapie adjuvante**, avec l'espoir de stopper toute évolution de la maladie.

Pouvoir détecter quelles sont les patientes porteuses de telles métastases infracliniques représente donc un enjeu considérable. En effet, cela permettrait de concentrer sur elles les efforts thérapeutiques, et en même temps d'éviter aux 60 à 70% de femmes pour qui le traitement locorégional est suffisant de devoir subir les inconvénients de la chimiothérapie adjuvante. Outre les effets secondaires immédiats de ces traitements, il faut également prendre en compte certains risques de développer tardivement (après plusieurs années) une toxicité cardiaque ou une leucémie (surtout après les traitements par anthracyclines). Mais en contrepartie, il faut avoir l'assurance que leur éviter la chimiothérapie ne diminue pas leurs chances de survie.

2.2. L'évaluation du risque clinique

Cadre 2 – Les critères de « risque clinique » des cancers du sein

Les **systèmes de classifications des tumeurs** utilisés jusqu'à présent permettent de définir ce que l'on appelle globalement le « **risque clinique** » (par opposition au « risque génomique » défini par les tests GEP – voir plus loin) :

- **la classification TNM :** T = Tumor (pour la taille de la tumeur), N ou LN = (Lymph) Node (pour le nombre de ganglions lymphatiques atteints) et M = Metastasis (signalant la présence ou non de métastases à distance) qui permet de déterminer le « stade clinique » évoqué ci-dessus
- **la caractérisation (histo)pathologique de la tumeur** : examen au microscope pour définir le degré de différenciation (grade) des cellules tumorales, les moins différenciées étant en général les plus agressives.
- la présence ou non de **récepteurs aux œstrogènes** (ER+/ER-).
- la présence ou non de **récepteurs pour le *human epidermal growth factor 2*** (HER2+/HER2-).

[e] Le cancer du sein touche également les hommes mais ces cas sont rares. Nous parlerons donc, de façon générique, de « patientes » dans ce rapport.

[f] Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. Cancer 1999 May 15;85(10):2183-9.

Les critères cliniques et pathologiques cités dans le cadre 1 permettent d'établir des **algorithmes** prédisant le niveau **de risque clinique** (les chances de survie) ainsi que **l'utilité potentielle d'une chimiothérapie adjuvante**. Les plus connus sont Adjuvant!Online[g] (A!O), PREDICT[h] et le Nottingham Prognostic Index (NPI)[i]. Bien que différents, ces outils se basent sur des paramètres similaires :

A!O: taille de la tumeur, nombre de ganglions envahis, grade histologique, âge de la patiente et statut ER (ainsi que statut HER2 dans sa **version modifiée –** voir plus loin Tableau 1).

PREDICT: taille de la tumeur, nombre de ganglions envahis, grade histologique, âge de la patiente, statuts ER, HER2 et KI67[j]

NPI: taille de la tumeur, nombre de ganglions envahis et grade histologique ;

En Novembre 2016, A!O et PREDICT ont tous deux été approuvés par *l'American Joint Committee on Cancer* pour leur utilisation en routine. L'ampleur de leur utilisation en Belgique reste inconnue.

2.3. Les tests d'expression génique

De nombreuses équipes tentent aujourd'hui de développer des outils pronostiques basés **sur l'identification des gènes et/ou des protéines spécifiquement exprimés par les cellules tumorales**. De tels outils devraient permettre de déterminer, pour chaque patiente, au-delà des classifications cliniques habituelles, le risque de métastases et les chances de réponse au traitement. Ces « tests d'expression génique » (GEP pour *Gene Expression Profiling* – on parle aussi de « signature génique ») font partie des tests dits « de profilage moléculaire». Le degré de risque défini par ces tests d'expression génique est appelé « risque génomique » par opposition au « risque clinique » évoqué plus haut.

Le rapport publié en 2015 par le KCE concluait qu'il n'y avait (encore) aucune preuve de leur utilité clinique, mais recommandait d'effectuer une mise à jour une fois que ces preuves deviendraient disponibles. Parmi les tests analysés lors de cette étude figurait le MammaPrint®.

Le **MammaPrint®**[k] est un test GEP qui mesure **l'expression de 70 gènes tumoraux connus pour augmenter le risque de récidive** dans des échantillons de tissu cancéreux provenant de biopsies ou d'interventions chirurgicales. Le prix public le plus souvent cité est 2675 €. L'analyse de ces 70 marqueurs génétiques aboutit à une distinction entre risque faible et élevé, la chimiothérapie adjuvante ne devant être proposée qu'aux patientes à risque élevé.

En août 2016 ont été publiés les résultats du premier (et unique à ce jour) essai clinique randomisé (RCT) consacré à l'efficacité clinique d'un test d'expression génique, en l'occurrence le MammaPrint®. Cette étude appelée MINDACT (*Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy)* portait sur 6693 femmes (de 18 à 70 ans) atteintes de cancer du sein à un stade précoce. Les résultats publiés portaient sur le suivi à 5 ans ; les résultats à 10 ans sont attendus vers 2020 ou 2021.

Deux importants RCT prospectifs sont actuellement en cours (TAILORx et RxPonder). Ils ne portent pas sur le MammaPrint® mais sur un autre test, l'**Oncotype DX®** (test GEP sur 21 gènes). Ces deux RCT comparent une chimiothérapie standard à l'absence de chimiothérapie chez des patientes identifiées comme présentant un risque intermédiaire par le test Oncotype DX®. Les résultats devraient être publiés respectivement fin 2017 et en mai 2023.

---

g https://www.adjuvantonline.com/ - Currently unavailable due to an update

h http://www.predict.nhs.uk/

i http://www.pmidcalc.org

j Ki-67 est un test qui mesure le niveau d'expression de la protéine du même nom. Ce test est considéré comme un marqueur de l'agressivité d'une tumeur mais il n'est pas standardisé.

k Le test Mammaprint® est commercialisé par Agendia, Pays-Bas (http://www.agendia.com).

3. EFFICACITÉ CLINIQUE DU MAMMAPRINT®

Cette section est un bref aperçu des principales conclusions de l'évaluation clinique menée par le ZIN dans le cadre d'une collaboration EUnetHTA (et à laquelle le KCE a participé). Les détails de cette évaluation peuvent être trouvés dans le rapport complet d'EUnetHTA[l].

Le but de cette évaluation de l'efficacité clinique du test MammaPrint® est de déterminer si **l'ajout** de celui-ci aux méthodes classique d'évaluation du risque (le **comparateur choisi étant A!O**) permet d'obtenir un effet positif mesurable sur la santé et la qualité de vie des femmes présentant un profil de risque clinique élevé, en limitant le nombre de celles qui reçoivent une chimiothérapie adjuvante, et ce sans diminuer leurs chances de survie.

3.1. L'étude MINDACT

L'étude MINDACT est le seul RCT publié à ce jour sur l'efficacité clinique des tests GEP. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé visant à évaluer l'utilité clinique de l'introduction du MammaPrint® dans la détermination du risque de métastases à distance. Il s'agit d'un essai ouvert de phase III chez des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (N = 6693, suivi médian 5 années), dont les tumeurs étaient <5 cm et avec au maximum 3 ganglions lymphatiques positifs. Le statut ER et HER2 n'entrait pas en ligne de compte pour inclure ou non les femmes dans l'étude.

L'objectif principal était d'établir si l'on pouvait, en toute sécurité, **éviter la chimiothérapie chez les patientes à risque clinique élevé et risque génomique faible**, sans diminuer leur survie sans métastases (*Distant Metastasis Free Survival* – DMFS). Les objectifs secondaires étaient la survie globale (*Overall Survival*-OS) à 5 ans et la survie sans progression de la maladie (*Progression Free Survival* - PFS).

Les chercheurs se sont essentiellement intéressés aux sous-groupes de patientes dont les deux types de risques étaient **discordants** :

- le sous-groupe présentant un risque clinique élevé (selon AO!) et un risque génomique faible (selon MammaPrint®)
- le sous-groupe présentant un risque clinique faible (selon AO!) et un risque génomique élevé (selon MammaPrint®)

Dans ces deux groupes discordants, les patientes ont été randomisées pour recevoir (ou non) une chimiothérapie adjuvante.

Dans les groupes concordants, toutes les patientes à haut risque clinique et génomique ont reçu une chimiothérapie, tandis que toutes les patientes à faible risque clinique et génomique n'ont pas reçu de chimiothérapie.

Le seuil de non-infériorité avait été défini préalablement comme un DMFS à 5 ans supérieur à 92% (limite inférieure de l'IC[m] à 95%) chez les patientes à haut risque clinique et faible risque génomique n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Ce choix de seuil de non-infériorité fait toutefois l'objet de plusieurs critiques (voir rapport scientifique 7.1.1.1).

L'évaluation EUnetHTA[l] de l'étude MINDACT a été faite à l'aide de l'outil Cochrane d'analyse du risque de biais pour la validité interne de l'essai, et de GRADE pour la qualité des données probantes.

---

[l] National Health Care Institute (ZIN), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04: http://www.eunethta.eu/sites/default/files/EUnetHTA_Mammaprint_report_final.pdf

[m] IC: intervalle de confiance

Tableau 1 – Estimation du risque clinique selon A!O modifié

ER status	HER2 status	Grade	Nodal status	Tumor Size	Clinical Risk in Mindact
ER positive	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 3 cm	C-low
				3.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
		moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
		poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
				1.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
	HER2 positive	Well differentiated OR moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
		poorly differentiated OR undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
				1.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
ER negative	HER2 negative	Well Differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
		Moderately differentiated OR poorly differentiated OR undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
				1.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
	HER2 positive	Well differentiated OR moderately differentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
				1.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
		poorly differentiated or undifferentiated	Any	Any size	C-high

3.2. Résultats

3.2.1. Patientes à risque clinique élevé et risque génomique faible

Le tableau 2 résume les principales conclusions de l'étude (toutes analyses incluses).

Tableau 2 – Hazard Ratio (HR) à 5 ans (IC à 95%) de l'étude MINDACT pour le sous-groupe à risque clinique élevé/risque génomique faible

Analyse	DMFS	OS	PFS
Per protocol (n=1228)	0.65 (0.38-1.10)	0.63 (0.29-1.37)	0.64 (0.43-0.95)
Intention to treat (n=1497)	0.78 (0.50-1.21)	0.69 (0.35-1.35)	0.71 (0.50-1.01)
Per protocol sensitivity* (n=1045)	0.60 (0.34-1.06)	0.54 (0.23-1.26)	0.57 (0.37-0.87)

DMFS: Distant metastasis free survival; OS: Overall survival; PFS: Progression free survival.
**Analyse effectuée après correction du calcul de risque due à une modification non communiquée de la méthode d'extraction de l'ARN.*

Les différences observées entre le sous-groupe de patientes à risque clinique élevé (sur la base d'A!O) / risque génomique faible (sur la base de MammaPrint®) traitées ou pas par chimiothérapie adjuvante sont **statistiquement non significatives** pour l'*outcome* primaire DMFS à 5 ans. Toutefois, ce constat ne doit pas être interprété comme la preuve d'une absence de différence pour la DMFS, car l'étude n'a pas été conçue pour mettre en évidence des différences statistiques entre les deux groupes. Par ailleurs, les intervalles de confiance très larges obtenus pour tous les *outcomes* ainsi que le caractère indirect de la preuve (choix du DMFS à 5 ans comme substitut à la survie globale (OS) à 10 ans**) appellent à une interprétation prudente des résultats** (pour plus de détails, voir la discussion du rapport scientifique).

3.2.2. Risque clinique faible et risque génomique élevé

La valeur ajoutée de MammaPrint® a également été étudiée dans l'autre groupe à risque discordant c'est-à-dire les patientes présentant un risque clinique faible et un risque génomique élevé. L'étude ne montre aucun impact de l'ajout du MammaPrint® à l'évaluation du risque clinique par A!O sur le DMFS à 5 ans c'est-à-dire aucune différence significative dans la DMFS à 5 ans entre les patientes ayant reçu une chimiothérapie et celles n'en ayant pas reçu. À l'heure actuelle, aucun argument significatif ne permet donc d'orienter les décisions thérapeutiques en fonction du risque génomique dans ce sous-groupe.

3.2.3. Qualité de vie

L'étude MINDACT n'a pas mesuré systématiquement la qualité de vie liée à la santé (QoL). Les effets secondaires à court et à long terme de la chimiothérapie ont été saisis, mais n'ont pas encore été publiés. Ces deux lacunes constituent également une importante limitation de l'étude.

À court terme, il est bien documenté que les patientes qui reçoivent une chimiothérapie ont une qualité de vie moindre pendant la période où elles reçoivent ce traitement que celles qui ne reçoivent pas de chimiothérapie. Cependant, à long terme, les améliorations de la qualité de vie dépendront de l'équilibre entre l'évitement des effets indésirables rares mais sévères liés à la chimiothérapie (leucémie myéloïde aiguë, insuffisance cardiaque chronique) et la perte potentielle de qualité de vie en cas de récidive due à la non administration de la chimiothérapie suite à l'utilisation du MammaPrint®.

Par conséquent, l'augmentation statistiquement non significative du risque de métastases à distance (et la perte de qualité de vie associée) doit être mise en balance avec le gain à court terme de qualité de vie lié à la non administration de la chimiothérapie et ses effets secondaires. La préférence de la patiente peut ici s'avérer déterminante au cas par cas.

3.2.4. Conclusion

Les données à 10 ans ne sont pas encore disponibles et les extrapolations à partir des données à 5 ans manquent de fiabilité.

Même si les auteurs de MINDACT estiment que la DMFS n'était pas diminuée dans le sous-groupe à haut risque clinique et faible risque génomique, les auteurs de la revue EUnetHTA[n] sont d'avis que les données probantes actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que l'on peut omettre en toute sécurité la chimiothérapie adjuvante chez ces patientes.

[n] National Health Care Institute (ZIN), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04:

4. RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU MAMMAPRINT®

4.1. Données probantes disponibles

L'examen de la littérature économique n'a inclus que les évaluations économiques complètes comparant les coûts et les résultats d'au moins deux interventions. Leur évaluation critique a été effectuée en utilisant une méthode d'extraction structurée de données développée en interne sur la base de la check-list développée à l'origine par Drummond[o] (Drummond 1996).
Seules 2 nouvelles évaluations économiques portant sur MammaPrint® ont été identifiées depuis la recherche menée en 2014 dans le cadre du précédent rapport KCE (2015). Dans l'ensemble, 10 évaluations économiques ont été analysées (voir Tableau 3). Aucune étude spécifique belge n'a été trouvée.

4.2. Coût-efficacité du MammaPrint®

Les évaluations économiques disponibles semblent globalement favorables à MammaPrint® par rapport à A!O avec des ICER <5 500 € / QALY dans 4/5 des études ; une seule étude arrive à un ICER de 87 950 € / QALY. Les détails sont présentés dans le Tableau 7 du rapport scientifique.

Il faut cependant relever **plusieurs limitations importantes** :

- aucune de ces études n'est basée sur les données de MINDACT, non encore publiés à l'époque. Par conséquent, toutes reposent sur la modélisation de données disparates provenant de différentes petites analyses, principalement rétrospectives, ce qui entraîne d'importantes incertitudes ;
- de plus, les gains en années de vie attribuables à l'utilisation de MammaPrint® qui sont rapportés dans ces évaluations économiques n'auraient pu être obtenus sur la base des résultats de MINDACT (légère diminution (non significative) de la survie à 5 ans et légères augmentations du risque de métastases à distance (non significative) et du risque de récurrence à 5 ans (significative). Toutefois, même si l'impact en termes d'années de vie gagnées dans l'étude MINDACT est négatif, l'impact en termes de qualité de vie et donc de QALY pourrait être supérieur. Ceci dépendra de la balance entre une augmentation de la qualité de vie, surtout à court terme, due au fait d'éviter la chimiothérapie et l'impact limité mais négatif d'un nombre légèrement plus élevé de récurrences à long terme.
- la qualité de vie, l'un des facteurs les plus importants, est évaluée sur la base de sources relativement anciennes et provenant d'études de petite taille.
- aucune de ces études ne repose sur la comparaison de MammaPrint® + Adjuvant!Online versus Adjuvant!Online seul

Étant donné ces différentes limitations, nous concluons que les résultats des évaluations économiques actuellement disponibles ne sont pas transférables au contexte belge. Les résultats de l'étude MINDACT à 10 ans devraient permettre d'affiner certaines des hypothèses actuelles tout en réduisant les incertitudes entourant l'efficacité de la stratégie qui consiste à ajouter un test GEP aux méthodes standard de stratification des risques cliniques (A!O). Il est toutefois important de souligner que ces résultats n'apporteront pas de réponse à toutes les questions qui persistent actuellement, notamment celles sur la qualité de la vie, puisque MINDACT ne prend pas en compte ce paramètre.

http://www.eunethta.eu/sites/default/files/EUnetHTA_Mammaprint_report_final.pdf

[o] Drummond M F, Jefferson. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ; BMJ 1996, 313 ; 275

5. EXTRAPOLATION AU CONTEXTE BELGE

Dans cette section, nous analysons les données relatives aux pratiques belges concernant le choix d'administrer ou non une chimiothérapie adjuvante chez les patients atteintes de cancer du sein au stade précoce. En effet, même si les données actuellement disponibles au sujet de l'efficacité clinique de MammaPrint® sont entachées de sérieuses limitations (voir 3.2), cet exercice devrait faciliter l'évaluation de la transférabilité des résultats MINDACT au contexte belge une fois que les données à 10 ans seront publiées.

Cette analyse poursuit un triple but :

- Estimer **le nombre de patientes pour qui le test MammaPrint® serait pertinent**, en fonction du nombre de patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce en Belgique ;
- **Classifier** les patientes belges atteintes d'un cancer du sein au stade précoce en fonction **de leur risque clinique de récidive** à l'aide de l'outil A!O modifié (utilisé dans l'essai MINDACT) ;
- Analyser les données de traitement de ces patientes, et plus particulièrement l'administration ou non d'une chimiothérapie, afin de **cartographier la situation et les pratiques en Belgique**.

5.1. Données utilisées

L'incidence du cancer a été estimée sur la base des données du Registre du cancer, tandis que l'utilisation de la chimiothérapie en Belgique a été décrite au moyen de données IMA. Toutes les données se réfèrent à l'année 2014.

Même si MINDACT avait inclus certaines patientes ER- (11,6%) et HER2 + (9,5%), les experts consultés au cours de ce projet ont estimé que l'indication de chimiothérapie chez ces patientes est en général assez claire et que le test présente par conséquent moins d'intérêt pour ces sous-groupes. Il a donc été décidé de cibler les analyses sur la population de patientes ER +, HER2 – pour lesquelles le test pourrait avoir un impact sur la prise de décision du traitement à donner (chimiothérapie adjuvante ou non).

Par ailleurs, comme les statuts ER et HER2 – données cruciales pour l'identification de la population cible de MammaPrint® – n'apparaissent pas en tant que variables dans les données du Registre belge du cancer, mais bien dans un champ de texte libre des rapports de pathologie, leur récupération a nécessité une extraction manuelle (à l'exception de certains hôpitaux qui fournissent ces informations de manière systématisée). Dans un souci d'efficience, il a donc été décidé de **travailler sur un échantillon représentatif de la population globale de cancers du sein au stade précoce** avec données disponibles sur le statut ER et HER2. Finalement, les analyses se sont portées sur les 3303 patientes de cet échantillon avec un cancer du sein au stade précoce et un statut ER +, HER2 - (population extrapolée à 6367 patientes). Pour plus de détails sur la sélection et la représentativité de l'échantillon, voir sections 5.2 à 5.4 du rapport scientifique.

En ce qui concerne les données relatives à la **chimiothérapie,** seule la chimiothérapie adjuvante dans les 9 mois suivant la chirurgie a été prise en compte. La chirurgie a été définie comme une chirurgie mammaire conservatrice ou une mastectomie, depuis un mois avant la date d'incidence jusqu'à 9 mois après la date d'incidence. Les codes de nomenclature peuvent être trouvés dans les annexes du rapport scientifique (tableaux 20 et 21).

5.2. Résultats

Le tableau 3 montre la répartition des patientes de l'échantillon belge par risque clinique d'après l'outil d'évaluation du risque A!O modifié, ainsi que leur distribution en fonction de l'administration (ou non) des chimiothérapies adjuvantes (en 2014).

Tableau 3 – Répartition du risque clinique (A!O) et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante dans l'échantillon analysé (n=3303 ; chiffres 2014)

Statut ER	Statut HER2	Grade histologique	Ganglions positifs	Taille de la tumeur	Risque clinique	Nombre total de patientes	Patientes ayant reçu une chimiothérapie	% de patientes ayant reçu une chimiothérapie
Positif	Négatif	Bien différencié	Aucun	<=3cm	C-faible	542	7	1.3%
				3.1 - 5cm	C-élevé	91	5	5.5%
			1 à 3	<=2cm	C-faible	68	17	25.0%
				2.1 - 5cm	C-élevé	45	13	28.9%
		Modérément différencié	Aucun	<=2cm	C-faible	1025	53	5.2%
				2.1 - 5cm	C-élevé	343	47	13.7%
			1 à 3	toutes tailles	C-élevé	425	186	43.8%
		Peu différencié	Aucun	<=1cm	C-faible	76	9	11.8%
				1.1-5cm	C-élevé	450	171	38.0%
			1 à 3	toutes tailles	C-élevé	238	140	58.8%
Total						3303	648	19.6%

** Étant donnée la non-disponibilité du nombre exact de ganglions et la taille exacte de la tumeur dans les données du Registre du cancer, ces critères ont été évalués via les catégories histopathologiques.*

Le tableau 4 présente le nombre de patientes (extrapolé à la population cible de la Belgique) en fonction du risque clinique et de l'administration (ou non) de la chimiothérapie.

Tableau 4 – Recours à la chimiothérapie en fonction du risque clinique (Belgique 2014, chiffres extrapolés pour les femmes ayant un cancer au stade précoce avec statut ER + et HER2 -)

	Patientes n'ayant pas reçu de chimio adjuvante (%)	Patientes ayant reçu une chimio adjuvante (%)	Total
Risque clinique élevé	1986 (65%)	1083 (35%)	3069
Risque clinique faible	3132 (95%)	166 (5%)	3298
Total	5118 (80%)	1249 (20%)	6367

On peut observer que l'approche suivie dans MINDACT (c'est-à-dire effectuer le test MammaPrint® chez toutes les patientes à haut risque clinique), correspondrait à une population cible de 3069 patientes pour l'année 2014 (sur 6367, soit 48%) pour le MammaPrint® en Belgique.

Si l'on extrapole à cette population les résultats de MINDACT, **46% de ces patientes** (≈1412) pourraient être reclassées en « risque génomique faible » au moyen du test MammaPrint® et pourraient donc **éviter la chimiothérapie**, tandis que 1657 patientes (= 54%) tireraient un réel bénéfice de la chimiothérapie.

Les données IMA belges sur l'utilisation de chimiothérapies pour la même année 2014 montrent toutefois que la proportion de patientes classées à risque clinique élevé par le même outil d'évaluation du risque et **qui ont bénéficié d'une telle thérapie en Belgique est de 35%.** Étant donné l'absence de standardisation des traitements ou d'outils consensuels pour l'estimation du risque de récidive, il ne nous a pas été possible d'analyser ces différences plus en profondeur.

Néanmoins, ce constat soulève des questions quant à l'applicabilité des résultats de MINDACT à la situation belge telle qu'elle se présente aujourd'hui. Plusieurs pistes d'explication ont été explorées :

- **L'inclusion dans notre échantillon de patientes de plus de 70 ans (limite d'âge de MINDACT), a-t-elle influencé les résultats de notre analyse ?** Nous avions inclus ces patientes pour mieux refléter la réalité du terrain ; elles représentent en effet 26,7% de la population d'après les données du Registre belge du cancer pour l'année 2014.
  Nous avons donc effectué une vérification en excluant de l'échantillon les patientes âgées de 71 ans ou plus. Bien que la proportion de chimiothérapies atteigne alors globalement 23,8% (soit 46,9% chez les patientes à haut risque clinique et 5,6% chez les patientes à faible risque clinique), le facteur âge seul ne semble pas être déterminant pour expliquer la proportion plus faible de chimiothérapies dans la population belge à risque clinique élevé (selon A!O), même si ce facteur exerce clairement un certain poids dans les décisions d'administrer une chimiothérapie adjuvante (voir Figure 1).

- **Les caractéristiques de la population étudiée dans MINDACT (à l'exception des limites d'âge) sont-elles très différentes de celles de la population du Registre belge ?** Dans l'affirmative, certaines de ces différences pourraient-elles expliquer le taux relativement faible de chimiothérapies dans la population du Registre belge?
  Une comparaison des deux populations (en utilisant l'échantillon de patientes belges âgées de moins de 71 ans) a montré que les caractéristiques des deux populations sont en effet quelque peu différentes:
  - Il y a plus de patientes de la catégorie 50 - 70 ans dans l'échantillon belge que dans la population MINDACT (+7,8%) ;
  - Il y a plus de patientes avec une petite tumeur (<1 cm) dans l'échantillon belge que dans la population MINDACT (+ 13,2%) ;
  - Il y a moins de patientes de grade 3 (peu différencié) dans l'échantillon belge que dans la population MINDACT (+ 6,4%) ;
  - Il y a moins de patientes LN- dans l'échantillon belge que dans la population MINDACT (mais différence de + 2% seulement) ;
  - Il y a moins de patientes ayant un bon indice de performance (score OMS = 0) dans l'échantillon belge (61,5%) que dans la population MINDACT (96,1%).

    A priori, aucune explication évidente ne peut être déduite de cette analyse, mais on ne peut exclure l'influence de l'une ou l'autre de ces caractéristiques. Dans l'ensemble, la proportion de patientes à risque clinique élevé selon A!O modifié est similaire dans les deux populations (50% dans MINDACT contre 48% dans l'échantillon belge).

- **La plupart des patientes à risque clinique élevé reclassifiées comme à risque génomique faible par MammaPrint® dans l'étude MINDACT coïncideraient-elles avec les 65% (53% chez les 70 ans et moins) de patientes à risque clinique élevé ne recevant pas de chimiothérapie dans notre pays?** (voir Figure 1) Dans ce cas, comment ces patientes ont-elles été identifiées? Les tests MammaPrint® (ou autres tests GEP) sont-ils déjà utilisés sur le terrain, hors remboursement? Quels sont les autres outils / approches cliniques

actuellement utilisés dans les hôpitaux belges et quels sont les autres facteurs pris en compte par les spécialistes sur le terrain en plus de ceux déjà inclus dans l'A!O modifié ? Il est probable que, en dehors de tout remboursement, l'utilisation de tests GEP (MammaPrint® ou autre) soit très limitée, mais on ne peut exclure une légère influence. Nous avons tenté de corréler l'utilisation de la chimiothérapie avec la taille de l'hôpital (comme approximation pour les hôpitaux universitaires, plus susceptibles d'utiliser des tests prédictifs par rapport aux plus petits hôpitaux) mais cette sous-analyse n'a montré aucune différence permettant de corroborer cette hypothèse. La question se pose dès lors de savoir comment les cliniciens belges ont pu établir le niveau de risque de leurs patientes sans l'appoint du test MammaPrint®.

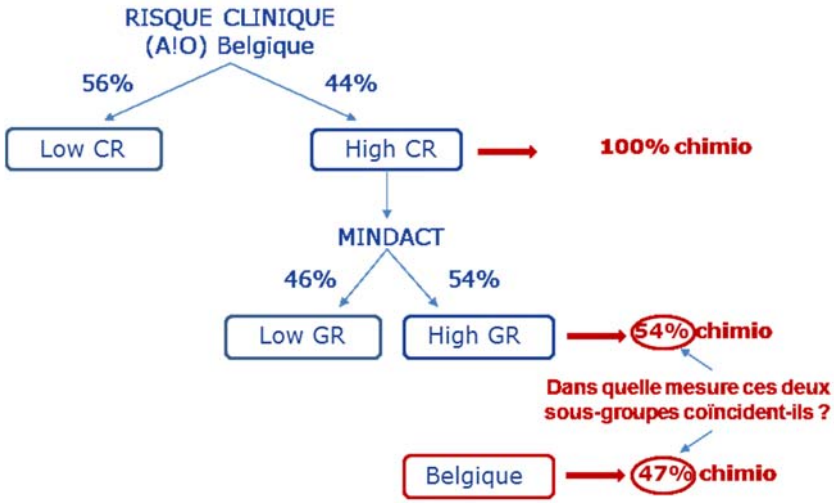
- **Quel est le poids des préférences personnelles des patientes sur les décisions de recours ou non à une chimiothérapie adjuvante ?** En l'absence de données relatives aux préférences des patientes et à leur prise en compte, une analyse des rapports de consultations oncologiques multidisciplinaires (COM) a été effectuée. Cette analyse montre que la proportion de chimiothérapies décidées en COM correspond assez bien aux données des chimiothérapies effectivement administrées (données IMA). Ceci semble indiquer que la décision d'administrer une chimiothérapie dépend principalement du choix de l'équipe mutlidisciplinaire, dans lequel les préférences des patientes sont censées être prises en compte.

En conclusion, il apparaît que, dans l'état actuel des choses, les décisions d'administrer ou non une chimiothérapie adjuvante ne sont pas prises sur les mêmes bases par les cliniciens belges et dans l'étude MINDACT. Par conséquent, **il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'extrapoler les résultats de MINDACT à la population belge de patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce.**

Ceci ne signifie pas que les décisions de cliniciens belges soient erronées, mais bien qu'il n'est actuellement pas possible de déterminer ce qui les sous-tend, ni par conséquent d'expliquer les raisons de la différence observée entre l'étude MINDACT et les pratiques de terrain en Belgique. C'est pourquoi il nous semble important de mettre en place une collecte de données au sujet des outils/tests/paramètres utilisés en Belgique pour poser ce choix clinique. En particulier, il serait intéressant de cerner l'usage qui est fait (ou pas) d'outils cliniques standardisés similaires à Adjuvant!Online, ainsi que d'autres variables non prises en considération dans cet algorithme, en particulier l'ajout du test Ki67, beaucoup moins onéreux que le MammaPrint®.

En tout état de cause, étant donné que les taux d'utilisation de la chimiothérapie chez les patientes à haut risque clinique (selon A!O) sont actuellement plus bas en Belgique que dans MINDACT, on ne peut écarter l'hypothèse d'une légère augmentation du nombre de chimiothérapies à l'avenir.

Figure 1 – Distribution du risque et décisions de traitement en Belgique (femmes < 71 ans)



CR = Cllinical Risk ; GR = Genomic Risk ; CHR = Clinical High Risk ; A!O = Adjuvant Online

5.3. Estimation des coûts liés à la chimiothérapie adjuvante

Afin de compléter notre aperçu de la situation belge, nous avons calculé une estimation préliminaire des coûts liés à la chimiothérapie faisant appel aux combinaisons les plus couramment utilisées dans notre pays chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Les prix des différents agents de chimiothérapie ont été extraits de la base de données du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP)[p]. Les détails de ces coûts peuvent être trouvés dans le rapport scientifique (Tableau 13).

Notre estimation a également pris en compte les coûts non pharmacologiques tels que :

- les frais liés à l'administration de la chimiothérapie (y compris le placement d'un accès veineux central) ;
- les tests de laboratoire ;
- la prophylaxie des principaux effets secondaires (nausées, neutropénie) ;
- les hospitalisations éventuelles (principalement liées à la neutropénie).

Les coûts liés au transport et autres coûts « out of pocket » n'ont pas été pris en compte.

Enfin, nous avons calculé le coût de l'absentéisme lié à la chimiothérapie en nous basant sur une absence moyenne de 6 mois (pour les moins de 65 ans toujours au travail) ainsi que sur le salaire brut moyen d'une travailleuse en Belgique.

Notre estimation s'élève à un montant moyen de 11 411€ sans prendre en compte le coût social de l'absentéisme et de 15 044 € en tenant compte de celui-ci. Pour plus de détails sur ces calculs, voir le rapport scientifique.

À noter que les **effets secondaires à long terme**, tels que l'insuffisance cardiaque chronique ou la leucémie myéloïde aiguë, n'ont pas été inclus dans cet exercice illustratif, car leur incidence est assez limitée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (≈2 % de patientes). Il s'agit néanmoins de pathologies très sévères dont la prise en charge peut être coûteuse. La publication des **résultats de MINDACT à 10 ans** devrait apporter des informations précieuses à cet égard, qui devront être prises en compte dans toute future évaluation économique complète dans ce domaine.

En conclusion, **compte tenu de toutes les incertitudes entourant l'utilité clinique du test MammaPrint®, associées au manque de données détaillées sur les approches actuelles utilisées en Belgique lors du choix d'administrer ou non une chimiothérapie adjuvante, un calcul des ICER nous semble actuellement prématuré.**

p www.cbip.be

RECOMMANDATIONS

À l'INAMI :

L'analyse des données MINDACT publiées sur 5 ans pour le MammaPrint® ne fournit pas de données probantes permettant sans équivoque de recommander l'usage de ce test. Elle ne fournit pas non plus de preuves d'un effet néfaste du MammaPrint®, même si on ne peut exclure le risque d'un taux de récidive légèrement plus élevé suite à l'usage de ce test. Pour cette raison, il est nécessaire de bien considérer les éléments suivants avant toute décision de financer le test MammaPrint® par des moyens publics :

- **Amélioration de la qualité de vie des patientes à court terme : les patientes évitant la chimiothérapie parce que classifiées à risque génétique faible par MammaPrint® bénéficieront probablement de gains de qualité de vie à court terme en évitant les effets secondaires bien documentés de la chimiothérapie.**
- **Incertitudes sur les risques de récidive (à long terme) : étant donné les incertitudes résultant du nombre limité de données probantes disponibles pour MammaPrint®, il n'est pas exclu que le nombre de récidives et la mortalité soient légèrement plus élevés chez les patientes classifiées à risque génétique faible par MammaPrint® et pour lesquelles la chimiothérapie a été omise, par rapport aux patientes traitées par chimiothérapie.**
- **Amélioration de la qualité de vie à long terme : à *long terme*, les gains en qualité de vie liés à l'évitement d'effets secondaires rares mais graves de la chimiothérapie (leucémie myéloïde aiguë, insuffisance cardiaque chronique) devraient être mis en balance avec une perte potentielle de qualité de vie en cas de récidives plus nombreuses suite à l'omission de la chimiothérapie après utilisation du MammaPrint®.**
- **Un impact budgétaire incertain : le test aura probablement un impact budgétaire qui dépendra de la population cible dans laquelle il sera utilisé. Cette augmentation du budget ne sera probablement pas compensée par une réduction des coûts des traitements de chimiothérapie. En effet, compte tenu des taux d'utilisation de la chimiothérapie chez les patientes à haut risque clinique (selon A!O) en Belgique, on ne peut écarter l'hypothèse d'une légère augmentation du nombre de chimiothérapies.**
- **Un impact sur l'accès à l'information et sur l'équité : le gradient socio-économique, l'accès aux soins de santé, la littératie en santé et les compétences émotionnelles pour anticiper les différents obstacles possibles à des soins équitables sont des éléments qui jouent un**

rôle dans la manière d'arbitrer entre des gains de qualité certains à court terme (absence de chimiothérapie) et des pertes possibles de qualité ve vie à plus long terme (récidives).

Par ailleurs, les données belges disponibles ne permettent pas de déterminer sur quelle base se fonde la décision de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante aux patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Avant toute décision relative au financement du MammaPrint®, il est nécessaire de mieux comprendre la pratique clinique.

Au Collège d'oncologie et au Registre du cancer :

Réaliser une analyse de la pratique clinique permettant de clarifier, notamment, les raisons qui président au choix de proposer ou pas une chimiothérapie adjuvante.

- **En complément des données standard actuellement enregistrées par le Registre du cancer pour chaque nouveau cas de cancer diagnostiqué (annexe 55), il est nécessaire de mettre en œuvre le set minimal de données tel que défini par le Registre du Cancer en collaboration avec le Collège d'Oncologie. Celui-ci comprend notamment la taille de la tumeur, le nombre de ganglions positifs, les marges de résection, le statut HER2, ER et PR, le Ki67,… Le transfert automatisé des résultats de laboratoire vers le Registre du cancer devrait être facilité, p.ex. via Healthdata.be.**
- **Une déclaration d'intention de traiter (*intention to treat*) par chimiothérapie, justifiée par une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), devrait également être encodée. Si la patiente refuse de recevoir une chimiothérapie ou en présence de contre-indications (p.ex. comorbidités), ces données doivent être enregistrées.**

Á l'INAMI :

Si, après l'analyse mentionnée ci-dessus, le financement du test MammaPrint® par des moyens publics devait être envisagé, il devrait dans un premier temps être soumis à des conditions strictes, afin de garantir son usage approprié et de limiter son impact financier :

- **Son usage devrait être limité à quelques centres et conditionné à l'enregistrement des données. L'enregistrement du set minimal de données devra être continué.**
- **Le remboursement devrait être limité aux patientes à haut risque clinique: les données de stratification des risques à l'aide d'un outil standardisé (de préférence similaire à Adjuvant !Online) doivent être collectées. Seules les patientes classifiées à haut risque**

clinique d'après cet outil devraient entrer en ligne de compte pour le remboursement du MammaPrint®.

- **<u>Le remboursement devrait être limité aux patientes HER2-, ER+, LN- :</u> étant donné le peu de données disponibles pour les patientes HER2 +, ER- ou LN + (1-3), il pourrait être approprié de limiter l'utilisation du test aux patientes HER2-, ER +, LN- jusqu'à ce que l'on dispose de davantage de données probantes.**
- **La <u>déclaration d'intention de traiter</u> (*intention to treat*) par chimiothérapie, justifiée par une consultation oncologique multidisciplinaire (COM), devra continuer à être enregistrée :**
  - **Si la patiente refuse de recevoir une chimiothérapie ou en présence de contre-indications (p.ex. comorbidités), ces données doivent être enregistrées et le test MammaPrint® ne doit pas être effectué.**
  - **Si la décision d'administrer ou pas une chimiothérapie est claire ou peu susceptible d'être modifiée par le test (par exemple, si la patiente demande à recevoir une chimiothérapie), le test ne doit pas être effectué.**
- **<u>L'utilisation du test devrait faire l'objet d'un suivi</u> : Les résultats du test MammaPrint®, ainsi que la décision finale d'administrer ou non une chimiothérapie doivent également être documentés. Un rapport annuel devrait être exigé sur le nombre de patientes testées, les reclassifications et les modifications de traitement faisant suite au test.**
- **<u>Des négociations sur les prix</u> devraient être menées, étant donné l'évolution rapide vers des tests moléculaires moins coûteux ; ces négociations pourraient être réorientées sur la base des résultats de ces rapports.**

Le test MammaPrint® ne doit pas être considéré comme un outil de décision en soi. Son objectif est de mieux informer les spécialistes et les patientes sur les possibles bénéfices et risques de la chimiothérapie dans leur cas individuel.

- **Pour cette raison, si un financement par des moyens publics est envisagé, il est recommandé que <u>les patientes soient clairement informées</u>, à tout moment, du rapport bénéfice/risque du test et que les résultats du MammaPrint® leur soient clairement exposés avant la décision finale d'administrer ou non une chimiothérapie, en prenant également en considération leurs préférences et tout autre paramètre clinique ou circonstance personnelle non pris en considération par le test.**

À la communauté des chercheurs :

- **La qualité de vie (à court et à long terme) doit être étudiée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce.**
- **Les données sur les effets secondaires collectées dans le cadre de MINDACT doivent être analysées dès leur publication et une révision des recommandations présentées ici devra être effectuée.**
- **Compte tenu des progrès réalisés dans la normalisation des méthodes et du coût relativement faible du test KI-67, des recherches plus approfondies sont recommandées sur son utilité clinique dans les décisions concernant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein.**

COLOPHON

Titre :	Quel rôle pour le test Mammaprint® dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein au stade précoce ? – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Cécile Dubois (KCE), Sophie Gerkens (KCE), Jillian Harrison (KCE), Frank Hulstaert (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Pascale Jonckheer (KCE), Mélanie Lefevre (KCE)
Experts externes :	Pino G. Cusumano (CHU Liège), Giuseppe Floris (UZ Leuven), Joris Mattheijssens (Belgian Cancer Registry), Patrick Neven (UZ Leuven), Roberto Salgado (Jules Bordet Institute), Christos Sotiriou (Jules Bordet Institute), Nancy Van Damme (Belgian Cancer Registry), Hans Wildiers (UZ Leuven)
Validateurs externes :	Nynke Dragt (ZiN), Mirjana Huic (Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare Croatia), Walter Van Dyck (Vlerick)
Remerciements :	Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister)
Intérêts déclarés :	Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine Mammaprint. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt. Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Walter Van Dyck (Horizon scanning policy research unconditional grant Roche, MSD) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Walter Van Dyck (Roche Suisse – HTA: conférence Rome 2017 sur l'apprentissage automatique dans HTA) Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Pino G. Cusumano (Membre companion diagnostic (CD) INAMI – RIZIV)
Layout :	Joyce Grijseels, Ine Verhulst

Disclaimer :	• **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.** • **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.** • **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise).** • **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**
Date de publication :	07 février 2018 (2nd print ; 1st print : 22 janvier 2018)
Domaine :	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH :	Breast Neoplasms; Gene Expression Profiling
Classification NLM :	870
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal :	D/2018/10.273/08
ISSN :	2466-6440
Copyright :	Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce.
Comment citer ce rapport ?	San Miguel L, Dubois C, Gerkens S, Harrison J, Hulstaert F. Quel rôle pour le test Mammaprint® dans les décisions de chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein au stade précoce ? – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2018. KCE Reports 298Bs. D/2018/10.273/08. Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.