

PONDx, Etude prospective multicentrique d'accès au test Oncotype DX®

Utilité clinique en contexte français

E CURTIT (1), F BAZAN (1), JM VANNETZEL (2), S ROCHE (3), F KEBIR (4), JC DARMON (5), A DISSET (6), Y MAHI (7), J GLIGOROV (4)

¹Institut régional fédératif du cancer pour la Région Franche-Comté, Besançon; ²Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine; ³Centre Jean Bernard, Le Mans; ⁴Hôpital Tenon, Paris; ⁵ICA-Polyclinique Urbain V, Avignon; ⁶Genomic Health International Sàrl, Genève, Suisse; ⁷Genomic Health France, Paris

Introduction et objectif

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans les pays de l'OCDE. En France, il représente près d'un tiers des cancers avec 54,000 nouveaux cas diagnostiqués en 2015. Il est la principale cause de mortalité féminine, estimée à 11,913 décès en cette même année¹⁻².

Le test Oncotype DX® est une signature transcriptomique (ST) permettant de personnaliser les décisions thérapeutiques (DT) dans le cancer du sein RH+, HER2- en situation adjuvante³⁻⁴. Le test Oncotype DX® est disponible en France depuis 2011 et pris en charge par un financement RIHN⁵, depuis avril 2016. L'étude TAILORx, publiée en 2018, a validé son utilité clinique dans le cadre d'un essai prospectif ayant inclus plus de 10000 patientes⁶.

Oncotype DX® est intégré comme outil d'aide à la décision dans de nombreuses recommandations internationales pour ses valeurs pronostique et prédictive de l'intérêt de la chimiothérapie (CT)^{7,8,9,10,11,12}. Il est désormais remboursé dans plusieurs pays européens dont l'Allemagne est le dernier en date¹³. En France, les conclusions du rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS)¹⁴, paru en février 2019, ne sont pas favorables au remboursement des ST en l'état actuel des connaissances mais cette auto-saisine recommande leur maintien dans le RIHN à des fins d'évaluation, tout en précisant une population cible susceptible d'être testée. Celle-ci correspond à : patiente opérée d'un adénocarcinome invasif du sein, RH+/HER2-/Grade 2 de stade pT1c-pT2 (taille de 1 et 5 cm), sans envahissement ganglionnaire ou avec une atteinte limitée (pN1mic) et susceptible d'être traitée par CT.

Un programme d'accès, réalisé en conditions simulées de remboursement, a permis la collecte de données d'utilisation du test Oncotype DX® en vie réelle. Ce programme a été initié en 2015 afin de préciser le profil patientes testées par les cliniciens français et d'évaluer l'impact du test sur les DT finales. Les résultats de l'analyse globale de PONDx ont été rapportés par E Curtit & al¹⁵.

Dans ce travail, nous avons évalué les résultats de Oncotype DX® dans la population cible définie par le groupe de travail HAS.

Patientes et méthode

Cinquante-trois centres privés et publics ont participé à la collecte prospective des données de 882 patientes. Les paramètres anatomocliniques de la tumeur, le statut ganglionnaire, l'âge, le résultat du Recurrence Score (RS), les DT des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), avant et après réalisation du test, ont été collectés. Ces données été hébergées et gérées par un fournisseur externe certifié ISO 27001 et ISO 27799: 2008.

Dans cette analyse, nous avons retenu uniquement le profil patient tel que défini comme population cible par la HAS dans le cadre du RIHN.

Résultats

Sur un total de 432 patientes correspondant au profil cible défini par le groupe de travail HAS, la DT n'était pas renseignée en pré et/ou post Oncotype DX® pour 55 patientes. Toutes les données étaient disponibles pour 377 patientes, 227 d'entre elles avaient une indication de CT en pré-Oncotype DX® et 150 une indication de traitement antihormonal seul (HT). En post Oncotype DX®, une désescalade de CT a été observée chez 156 patientes (69%) et l'HT a été maintenue pour 131 (87%). Chez 71 patientes (31% en incertitude de DT) l'indication CT a été confirmée et une escalade thérapeutique observée chez 19 patientes (13%) initialement recommandées pour HT (Fig. 1).

Au total, le test Oncotype DX® a induit une modification 46% des traitements initialement recommandés par la RCP, avec une réduction nette de 60% des décisions initiales de CT (Fig. 2).

L'analyse de cas réalisée à partir des données de 16 centres ayant inclus au minimum 10 patientes (12 à 51), montre que l'utilisation du test Oncotype DX® induit une importante désescalade de CT chez les patientes grade 2 (n=257) ou 3 (n=85), ainsi qu'une diminution de l'hétérogénéité des DT (Fig. 3). Tel que rapporté par Curtit et al, l'application des bornes de TAILORx (≤ 25 , > 25) aurait conduit à une majoration de la réduction des indications de la CT.

Caractéristiques de la population patientes correspondant au critères fixés par les experts de la HAS

Caractéristiques Patients			Caractéristiques tumorales			Résultats et impact décisionnel		
Sex	(n)	(%)	Histologie	(n)	(%)	RE	(n)	(%)
F	431	100	Canalaire	333	77	Positif	432	100
M	1	0	Lobulaire	68	16	Négatif	0	0
			Autre	31	7			
Age	(n)	(%)	Grade	(n)	(%)	RP	(n)	(%)
<35	5	1	G1	0	0	Positif	370	86
35-50	124	29	G2	432	100	Négatif	62	14
51-70	261	60	G3	0	0			
>70	42	10						
Menopause	(n)	(%)	Size	(n)	(%)	HER2	(n)	(%)
Pré	110	25	<1cm	0	0	Positif	5*	1
Peri	42	10	1-2cm	288	67	Equivoque	8*	2
Post	279	65	2.1-5cm	144	33	Négatif	419	97
NA	1	0.2	>5cm	0	0			
						KI67	(n)	(%)
						<10%	70	16
						10-20%	200	46
						21-30%	84	19
						>30%	40	9
						NA	38	9
						Pre ODX	(n)	(%)
						HT	151	35
						HT+CT	233	54
						Autre	48	11
						Post ODX	(n)	(%)
						HT	307	71
						HT+CT	100	23
						Autre	25	6
						Suivi DT	(n)	(%)
						Oui	414	96
						Non	5	1
						ND	13	3

PONDx France – Critères HAS

- 432 patientes
- 49 centres français

Bornes TAILORx (*) Patientes faux HER2 négatif à l'inclusion. Positivité découverte par RPCR et confirmée

Fig. 1: L'impact décisionnel observé dans la population HAS (N0, Nmic, G2, 1-5cm)

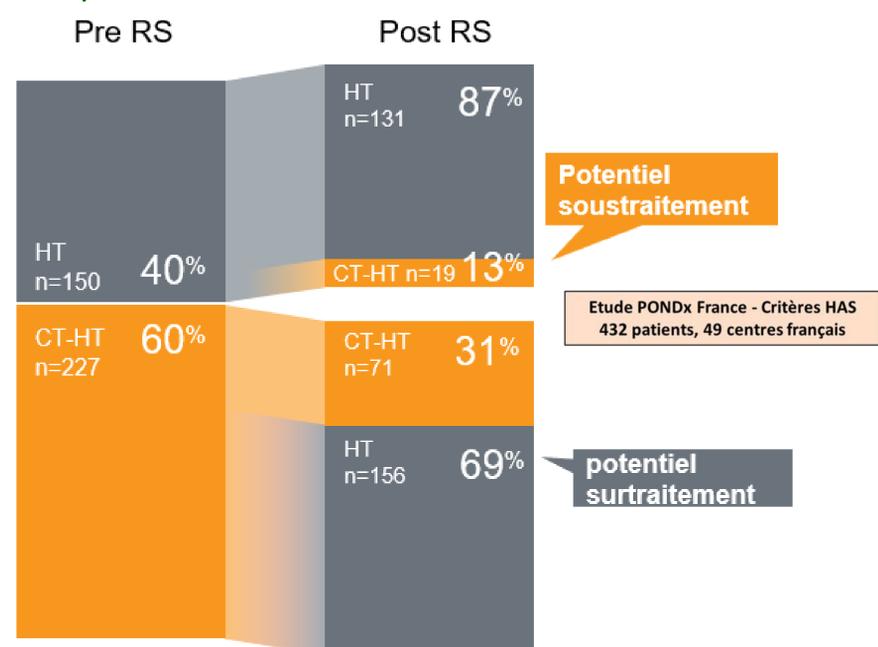


Fig. 2: Réduction relative de la CT dans la population HAS (N0, Nmic, G2, 1-5cm)

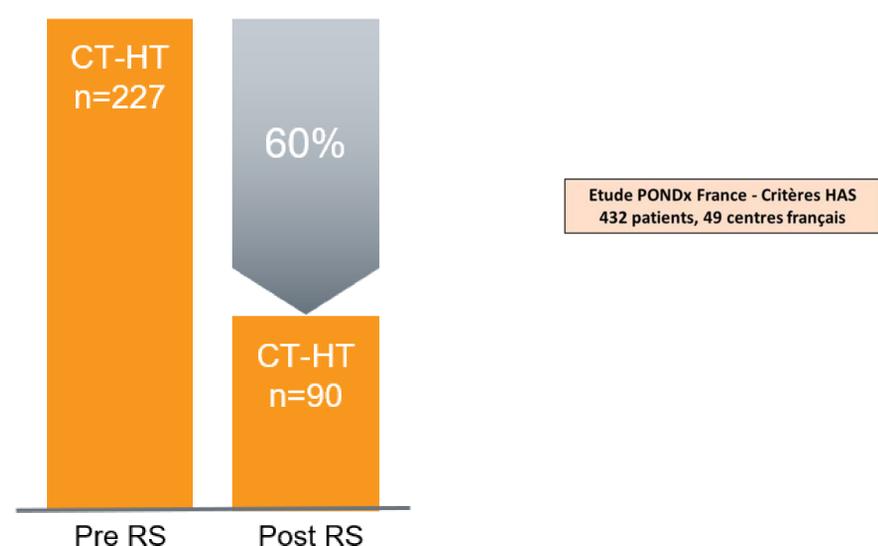


Fig. 3: Impact décisionnel du test (N0, Nmic, G2 et 3, de 1-5cm) : Analyse de cas

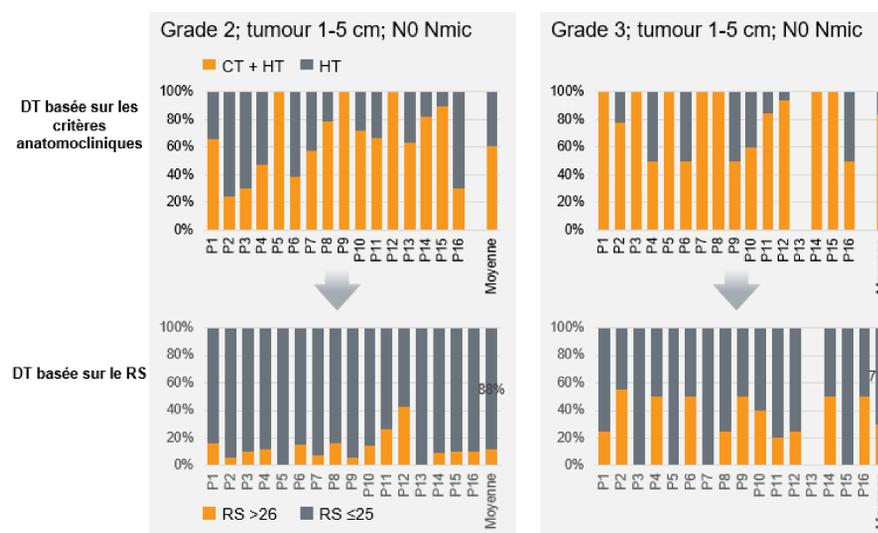


Fig. 4: Recommandations de traitement en fonction du grade, basées sur les critères anatomocliniques seuls et après addition du RS

Critères	Grade 2		Grade 3	
	HT	HT+CT	HT	HT+CT
Critères anatomocliniques	39%	61%	16%	84%
Recurrence Score	≤25	>26	≤25	>26
	88%	12%	71%	29%

Conclusions

Dans ce contexte français reflétant les critères anatomocliniques d'éligibilité aux ST, tels que fixés par la HAS dans le cadre du RIHN, la réduction nette de CT est similaire à celle observée dans la population totale de PONDx.

- Les critères anatomocliniques seuls induisent un risque potentiel de sur ou sous-traitement;
- La combinaison du RS et des critères anatomocliniques réduit l'hétérogénéité des décisions thérapeutiques;

En situation de vie réelle, les médecins français utilisent le test Oncotype DX® chez les patientes pour lesquelles l'indication de CT est incertaine, avec un objectif de désescalade thérapeutique.