

Génotypage *DPYD* chez les patients qui ont prévu un traitement anticancéreux avec des fluoropyrimidines : recommandation

Recommandation finale

- Santé Ontario, en fonction des directives du Comité consultatif ontarien des technologies de la santé, recommande le financement public du génotypage *DPYD* pour les variantes suivantes chez les patients qui ont prévu de recevoir un traitement anticancéreux avec des fluoropyrimidines (5-fluorouracile ou capécitabine) :
 - c.1905+1G>A (*DPYD**2A; IVS14+1G>A; rs3918290)
 - c.1679T>G (*DPYD**13; I560S; rs55886062)
 - c.2846A>T (D949V; rs67376798)
 - c.[1236G>A; 1129-5923C>G]

Raison de la recommandation

Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a étudié les conclusions de l'évaluation de la technologie de la santé¹ et la recommandation d'un sous-comité, le Comité consultatif de dépistage génétique.

Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a approuvé la conclusion du sous-comité selon laquelle les résultats appuient la validité clinique et la rentabilité du génotypage *DPYD* pour les variantes énumérées dans la recommandation. Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a également reconnu les économies attendues associées à un taux légèrement inférieur de toxicité sévère grâce au génotypage *DPYD*.

En formulant leur recommandation, les membres du Comité consultatif ontarien des technologies de la santé ont tenu compte de l'expérience vécue des personnes ayant reçu un diagnostic de cancer et traitées aux fluoropyrimidines, qui appréciaient les informations que le génotypage *DPYD* leur fournissait sur leur risque de toxicité avec le traitement aux fluoropyrimidines.

Le Comité consultatif ontarien des technologies de la santé a reconnu que les variantes du *DPYD* énumérées dans la recommandation sont plus fréquentes dans les populations caucasiennes² et que les variantes du *DPYD* qui sont plus répandues dans d'autres groupes ethniques n'ont pas été étudiées de manière aussi approfondie. Le comité conseille au ministère de la Santé que les stratégies de mise en œuvre du génotypage *DPYD* en Ontario comprennent la collecte de données sur l'ethnicité afin d'éclairer les soins prodigués à tous les patients. Les membres du comité ont également souligné la nécessité d'un accès équitable aux génotypage *DPYD* en Ontario, qui constitue un élément important de la mise en œuvre et de la coordination des soins.

Enfin, les lignes directrices actuelles sur les modifications du traitement aux fluoropyrimidines sont disponibles pour les quatre variantes du *DPYD* énumérées dans la recommandation. Des recommandations de modifications du traitement aux fluoropyrimidines pour d'autres variantes du *DPYD* pourraient être incluses dans les futures mises à jour des lignes directrices.

Déterminants décisionnels pour le génotypage *DPYD* chez les patients qui ont prévu un traitement anticancéreux avec des fluoropyrimidines

Critères de décision	Critères secondaires	Facteurs qui ont influé sur la décision
Avantage clinique global Quelle est la probabilité que la technologie de la santé / l'intervention se traduise par un bienfait global élevé, modéré ou faible?	Efficacité Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention sera-t-elle efficace (en tenant compte des variabilités éventuelles)?	Les porteurs des variantes du gène <i>DPYD</i> évalués peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité sévère avec les fluoropyrimidines que les patients de type sauvage (NIVEAU : Faible). On ne sait pas si une dose réduite de fluoropyrimidine a entraîné un risque de toxicité et un niveau d'efficacité du traitement similaires à ceux des patients de type sauvage, ou un risque de toxicité inférieur à celui des porteurs traités avec une dose standard (NIVEAU : Très faible).
	Sécurité Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention est-elle sûre?	Aucun événement indésirable n'a été signalé à la suite du génotypage <i>DPYD</i> .
	Charge de la maladie Quelle est la taille probable de la charge de maladie associée à cette technologie / intervention en matière de santé?	En Ontario, 7 000 à 8 000 patients par an se voient prescrire des fluoropyrimidines. La prévalence estimée du déficit partiel en DPD est de 5 à 7 % dans les populations caucasiennes et de 5 à 8 % dans les populations afrodescendantes (la prévalence est inconnue dans les autres populations). La prévalence estimée du déficit complet en DPD est de 0,01 % à 0,2 %.
	Besoin Quelle est l'importance du besoin pour cette technologie de la santé / intervention?	Le génotypage <i>DPYD</i> vise à identifier les personnes présentant un risque accru de toxicité sévère à la suite de leur traitement anticancéreux par des fluoropyrimidines.

Critères de décision	Critères secondaires	Facteurs qui ont influé sur la décision
<p>Préférences et valeurs des patients</p> <p>Dans quelle mesure l'adoption de la technologie de la santé / l'intervention respecte-t-elle les préférences et les valeurs des patients et les normes éthiques et juridiques?</p>	<p>Préférences et valeurs des patients</p> <p>Les patients ont-ils des préférences, des valeurs ou des besoins spécifiques associés au problème de santé ou à la technologie de la santé / l'intervention ou ont-ils vécu un événement perturbateur dont il faut tenir compte pour cette évaluation? (Remarque : Les préférences et les valeurs des membres de la famille et des aidants naturels doivent être prises en compte au besoin.)</p> <p>Autonomie, vie privée, confidentialité et (ou) autres principes éthiques pertinents, selon le cas</p> <p>Y a-t-il des préoccupations par rapport aux normes éthiques ou juridiques acceptées en lien avec l'autonomie, la vie privée, la confidentialité ou d'autres principes éthiques des patients dont il faut tenir compte pour cette évaluation? (Remarque : Les préférences et les valeurs du public doivent être prises en compte au besoin.)</p>	<p>Les patients apprécient les informations fournies par les tests <i>DPYD</i>. Les résultats ont une influence sur leur prise de décision en matière de chimiothérapie. Les patients apprécient la possibilité de réduire leur incertitude et leur anxiété quant à l'occasion de recevoir des fluoropyrimidines dans le cadre de leur traitement contre le cancer.</p> <p>Les patients peuvent avoir des inquiétudes quant à la confidentialité des données génétiques conservées et aux personnes qui ont accès à ces données. Si le test permet également de prédire le risque futur ou la probabilité de la maladie, ces renseignements peuvent être pertinents pour les membres de la famille. La nature du consentement éclairé recherché, la manière dont il est obtenu, la manière dont les résultats des tests doivent être communiqués aux patients et la question de savoir si le conseil génétique doit faire partie du régime de test sont des considérations importantes. On peut s'inquiéter de savoir si le refus du patient de subir un test peut affecter le traitement reçu.</p>

Critères de décision	Critères secondaires	Facteurs qui ont influé sur la décision
<p>Équité et soins aux patients</p> <p>Quelle incidence la technologie de la santé / l'intervention pourrait-elle avoir sur l'égalité d'accès et la coordination des soins aux patients?</p>	<p>Égalité d'accès ou résultats</p> <p>Y a-t-il des populations défavorisées ou des populations dans le besoin pour qui l'accès aux soins ou les résultats en matière de santé pourraient s'améliorer ou s'aggraver dont il faut tenir compte pour cette évaluation?</p> <p>Soins aux patients</p> <p>Y a-t-il des problèmes dans la coordination des soins aux patients ou d'autres aspects des soins aux patients liés au système (p. ex., prestation des soins en temps voulu, milieu de soins) qui pourraient s'améliorer ou s'aggraver dont il faut tenir compte pour cette évaluation?</p>	<p>L'accès au dépistage est actuellement limité aux patients qui peuvent être testés dans un seul hôpital en Ontario.</p> <p>Les données probantes actuelles sont fondées principalement sur des populations caucasiennes², ce qui peut ne pas refléter l'ensemble de la population ontarienne. Les directives actuelles sur le traitement par fluoropyrimidine basées sur le génotypage <i>DPYD</i> énumèrent les variantes qui sont plus fréquentes dans les populations caucasiennes; les variantes qui sont plus fréquentes dans d'autres groupes ethniques n'ont pas été étudiées de manière aussi approfondie. D'autres recherches sur la prévalence et la pertinence clinique des variantes <i>DPYD</i> dans d'autres groupes ethniques sont nécessaires pour éclairer les directives de soins.</p> <p>Afin d'optimiser la coordination des soins, il sera nécessaire d'assurer un accès équitable au génotypage <i>DPYD</i> pour les personnes qui ont prévu un traitement anticancéreux par des fluoropyrimidines.</p>
<p>Coût-efficacité</p> <p>Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention est-elle efficace?</p>	<p>Évaluation économique</p> <p>Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention est-elle efficace?</p>	<p>Aux valeurs de consentement à payer couramment utilisées de 50 000 \$ et 100 000 \$ par AVAQ obtenue, il est très probable que le génotypage <i>DPYD</i> soit rentable par rapport aux soins habituels (probabilité de 91 % et 96 %, respectivement).^b Notre évaluation économique suggère que le génotypage <i>DPYD</i> pourrait être légèrement plus efficace (meilleures AVAQ) et moins coûteux que les soins habituels (une économie de 144,88 \$ par patient).</p>

Critères de décision	Critères secondaires	Facteurs qui ont influé sur la décision
Faisabilité de l'adoption dans le système de santé Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention peut-elle être adoptée par le système de santé de l'Ontario?	Faisabilité économique Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention est-elle réalisable sur le plan économique?	Le coût supplémentaire associé à un test de génotypage <i>DPYD</i> est d'environ 167 \$ par patient. Nous avons estimé que le financement public du génotypage <i>DPYD</i> pourrait permettre de réaliser des économies (714 963 \$ au cours des cinq prochaines années, à condition que les coûts de mise en œuvre, de prestation de services et de coordination du programme ne dépassent pas ce montant).
	Faisabilité organisationnelle Dans quelle mesure la technologie de la santé / l'intervention est-elle réalisable sur le plan organisationnel?	Selon les experts de laboratoire, le coût d'un test de génotypage <i>DPYD</i> peut dépendre de la manière dont le test est mis en œuvre. Un modèle d'essai centralisé permettrait d'augmenter le débit, ce qui réduirait considérablement le coût par échantillon tout en maintenant un délai d'exécution rapide. La centralisation des tests permettrait également de réduire les formations et validations répétées sur plusieurs sites.

Abréviations : AVAQ, année de vie ajustée selon la qualité ; DPD, dihydropyrimidine déshydrogénase; NIVEAU, notation de l'évaluation des recommandations, développement et évaluation.

^aNous avons utilisé le terme « porteur » pour désigner les personnes qui portent une ou plusieurs variantes du gène *DPYD* qui prédisposent à la toxicité; nous avons utilisé le terme « sauvage » pour désigner la forme du gène qui ne prédispose pas à la toxicité.

^bL'incertitude est classée dans l'une des cinq catégories selon le Cadre décisionnel de l'Ontario³ : fort probablement d'être rentable (probabilité de 80 à 100 % d'être rentable), moyennement probable d'être rentable (probabilité de 60 à 79 %), incertain si rentable (probabilité de 40 à 59 %), modérément probable de ne pas être rentable (probabilité de 20 à 39 %) ou fort probablement de ne pas être rentable (probabilité de 0 à 19 %).

Références

- (1) Ontario Health. *DPYD* genotyping in patients who have planned cancer treatment with fluoropyrimidines: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2021 August;21(14):1–186. Available from: <https://hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/dpyd-genotyping-in-patients-who-have-planned-cancer-treatment-with-fluoropyrimidines>
- (2) Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines (5-fluorouracile) [Internet]. 2018 [cité le 2 021 février 8]. Disponible auprès de : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf
- (3) Krahn M., Miller F., Bayoumi A., Brooker A.S., Wagner F., Winsor S., et al. Développement du cadre décisionnel de l'Ontario : un cadre fondé sur les valeurs pour l'évaluation des technologies de la santé. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(3):290-9.

[Clause de non-responsabilité](#)

[À propos de Santé Ontario](#)

[À propos de Comité consultatif ontarien des technologies de la santé](#)

[Comment obtenir des rapports de recommandation](#)

Santé Ontario
 130, rue Bloor Ouest
 10^e étage
 Toronto, Ontario M5S 1N5
 Tél. : 416 323-6868
 Sans frais : 1 866 623-6868
 Téléc. : 416 323-9261
 Courriel oh-hgo_hta@ontariohealth.ca
www.hqontario.ca

ISBN 978-1-4868-5440-0 (PDF)

© Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, 2021

Mentionnez

Santé Ontario. Génotypage *DPYD* chez les patients qui ont prévu un traitement anticancéreux avec des fluoropyrimidines : recommandation [Internet]. Toronto (ON) : Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; 2021 août; 7 pp. Consultable à : <https://www.hqontario.ca/ameliorer-les-soins-grace-aux-donnees-probantes/evaluations-des-technologies-de-la-sante/examens-et-recommandations/> Génotypage-DPYD-chez-les-patients-qui-ont-prevu-un-traitement-anticancereux-avec-des-fluoropyrimidines