



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS GROSSHADERN
CAMPUS INNENSTADT

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. SVEN MAHNER



Aktuelle Studienergebnisse zu biomarker-basierten Brustkrebstests und Bedeutung für die Versorgung

Nadia Harbeck

DIAGNOSTIK DIALOG

LÄDT EIN ZUR
INFORMATIONSV ERANSTALTUNG

*Grünes Licht
für moderne Diagnostik
und patientenorientierte
Behandlung*

Zahlen, Daten und Fakten
zum Einsatz biomarkerbasierter
Brustkrebstests

Berlin, 24. April 2018, 10.30 Uhr

Berliner Freiheit (am Potsdamer Platz)
Berliner Freiheit 2, 10785 Berlin
www.diagnostik-dialog.de

COMPREHENSIVE CANCER CENTER CCCTM
KREBSZENTRUM MÜNCHEN

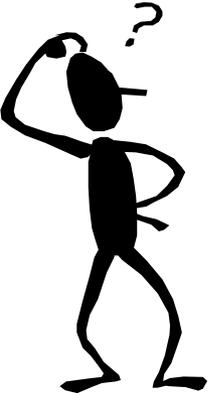


CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



**Brustzentrum der
Universität
München**
Leitung:
Prof. Nadia Harbeck

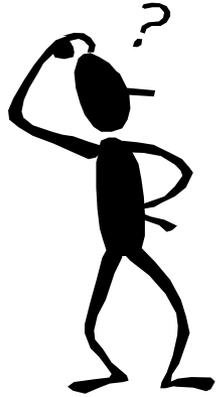




Biomarker-basierte Brustkrebstests

- Hintergrund
- Welche *prospektiven* Studien zu Genexpressionstests gibt es ?
 - WSG Plan B Studie (n~3000, Deutschland)
 - MINDACT (n~ 1000 aus Deutschland)
 - TAILORx (USA, kein Lymphknotenbefall)
 - RxPONDER (USA, bei Lymphknotenbefall)
- Welche Sicherheit können wir unseren Patientinnen aus den in Deutschland durchgeführten Studien mitgeben ?

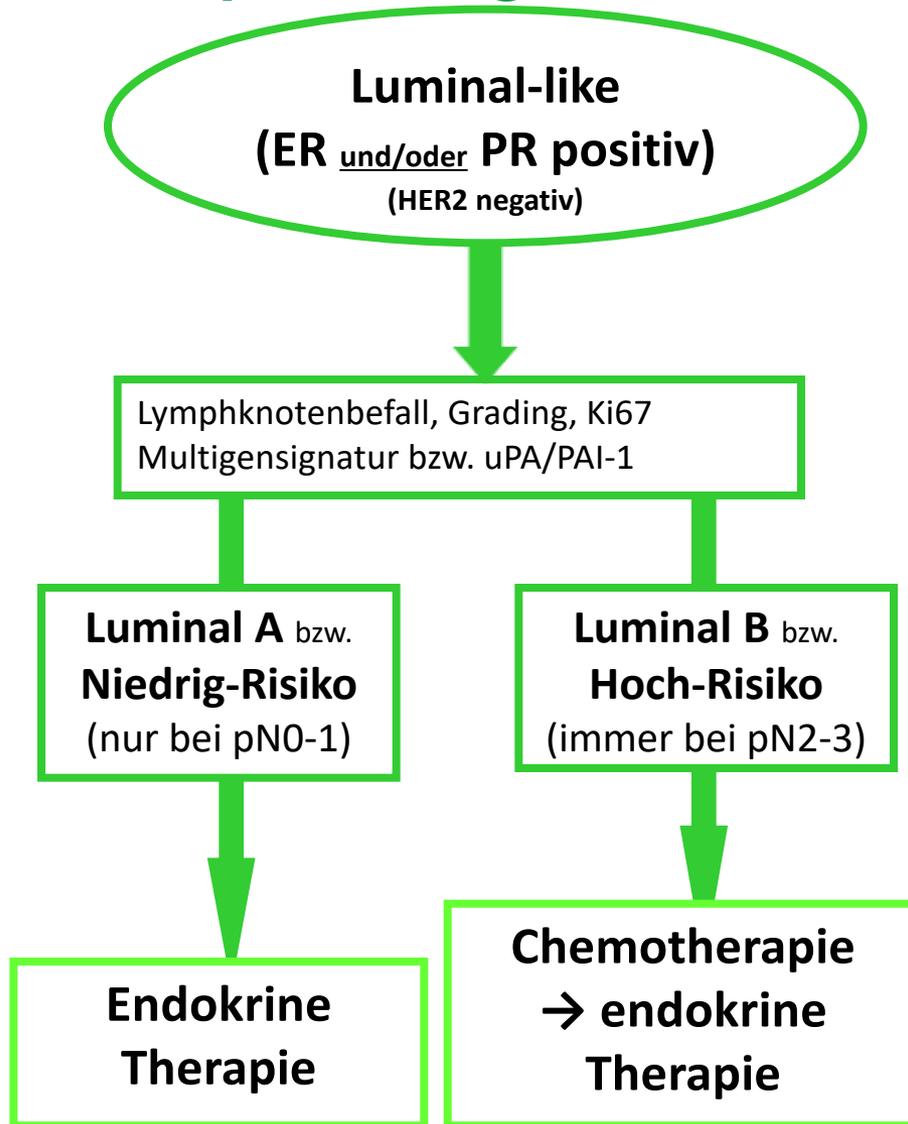




HINTERGRUND

- Ca. **70.000 Brustkrebs-Neuerkrankungen/Jahr** in Deutschland
- Ca. 50.000 hormonempfindlich, HER2-negativ M0
- Vorbeugende Chemotherapie bei Rückfallrisiko von mehr als 10% in 10 Jahren empfohlen
- Ca. 30.000 Patientinnen (N+, z.T. N0) erhalten eine *vorbeugende* Chemotherapie mit allen Nebenwirkungen (z.B. Haarverlust, Blutbildveränderungen, ggf. Herz-Spätschäden – nicht alle dieser Patientinnen brauchen diese Therapie
- Wie können wir unnötige Chemotherapie vermeiden ohne die Heilungschancen zu gefährden ?

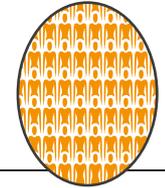
Therapiestrategie bei *frühem* Brustkrebs: HR+ HER2-



Chemotherapie ja oder nein?

- Ki67
- uPA/PAI-1
- Genexpressionstests:
 - Endopredict[®]
 - Mammaprint[®]
 - Oncotype DX[®]
 - Prosigna[®]

Notwendige Studiendatenlage für eine sichere Therapie-Entscheidung bei HR+ HER2- *frühem* Brustkrebs



	PHASE I	PHASE II	PHASE III	Zulassung & Erstattung	PHASE IV
<i>Arzneimittel</i>	<i>Hypothesengenerierung, Präklinische / frühe klinische Validierung, Sicherheit</i>	<i>klin. Validierung an wenigen Patienten Sicherheit, Effektivität</i>	<i>klin. Validierung an vielen Patienten, Effektivität</i>	<i>Zulassung durch EMA und nationale HTA-Agenturen</i>	<i>Versorgungsforschung, Real-Life Datenerhebung</i>
<i>Genomische Tests</i>	<i>Entwicklung genomischer Assay, analyt. Validierung</i>	<i>klin. Validierung: retrospektiv-prospektive Studien</i>	<i>klin. Validierung: prospektive Studien</i>	<i>Nutzenbewertung durch G-BA</i>	<i>Kohortenstudien mit tausenden von Patienten</i>



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Commercially Available Molecular Tests

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §
Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay
Type of tissue	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE
Technique	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization
Central lab	yes	yes	no	no
Indication and population studied	prognostic N-/+, < 70 Jahre	prognostic N-/+, ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated
Clinical Validation	yes	yes	yes	yes
Registration	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)« CE-Mark (fresh tissue and FFPE)	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)- accredited ref lab	CE-Mark	<u>CE-Mark</u> FDA 510(k) Clearance

§ Validated clinical data only available for this assay



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

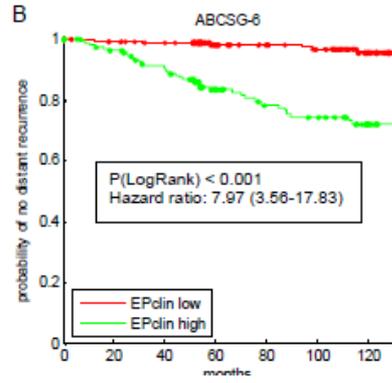
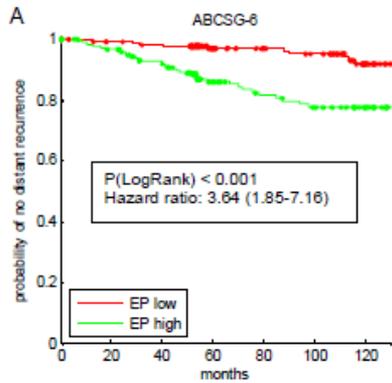
Commercially Available Molecular Tests

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	no	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes *	not shown	not shown
Prospective- retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)
Prospective evidence (5-year DFS, OS)	MINDACT (N0, N1)	TAILOR _x (N0, low-risk, RS<11) PlanB (N0, highrisk/N+)	–	–

§ Validated clinical data only available for this assay

* Trial performed before HER2 testing, HER2 positive patients may have been included

Retrospektive Validierung von Endopredict[®] und Prosigna[®] an den österreichischen ABCSG Studien 6 & 8



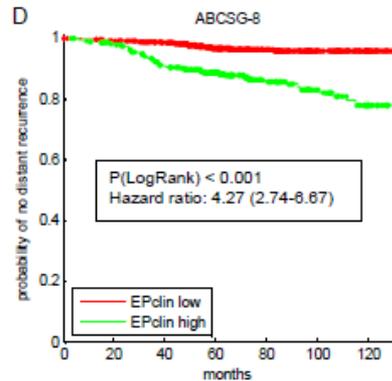
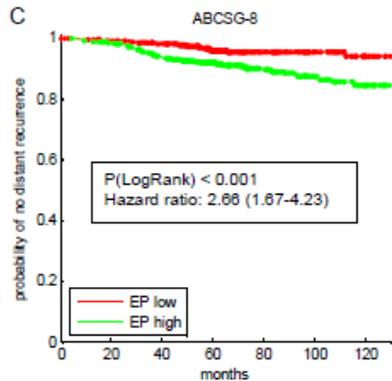
ABCSG 6

num
EP

118	109	104	77
98	87	81	71

EPclin

0	114	91
3	71	57



ABCSG 8

Prosigna[®]

numbers at risk:

641	628	594	422	179	90	45
683	663	602	417	197	109	58

numbers at risk:

858	845	801	553	239	123	59
486	446	395	298	137	76	44

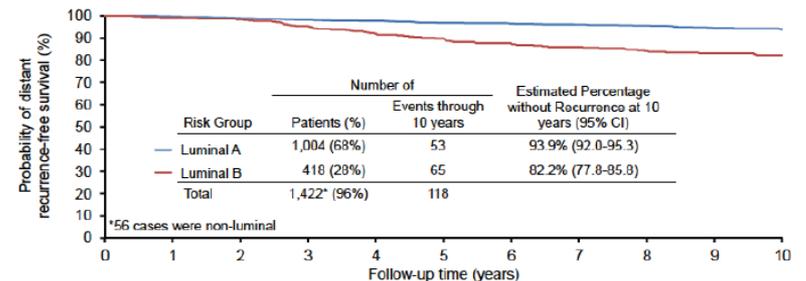


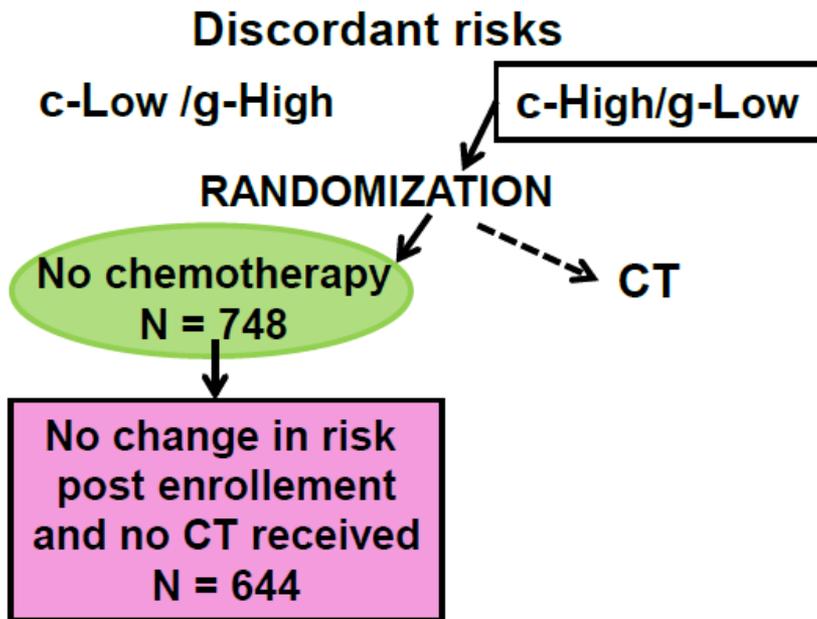
Figure 2: Kaplan-Meier plot for distant recurrence-free survival of Luminal A and Luminal B patients with 10-years survival probabilities.

MammaPrint®: MINDACT Studie

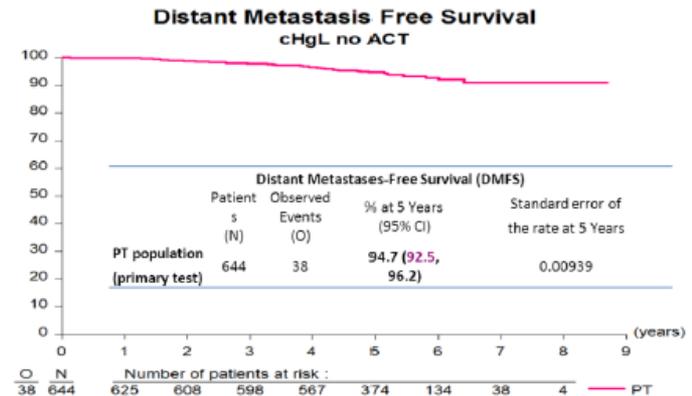
Clinical outcome of the MINDACT population at 5y median follow-up

B) DISCORDANT RISK GROUPS: PRIMARY TEST

The primary analysis population



The primary statistical test (DMFS at 5Y)



Null Hypothesis: set at 92%
Observed 5Y DMFS = 94.7%
95% CI ≈ 92.5 – 96.2% excludes 92% !!!

34,1% Diskordanz
zwischen klinischer
und molekularer
Subtyp-Zuordnung

Table 3: Reclassification by BluePrint

Clinical subtype	BluePrint/MammaPrint			
	Luminal A	Luminal B	Basal	Total
luminal A-like	193	61	2	256
luminal B-like	79	90	4	173
Her2	0	1	0	1
Total	272	152	6	430

MammaPrint® und die molekulare Subtyp-Zuordnung **BluePrint®** beeinflussen die klinische Entscheidung bei *frühem* Brustkrebs mit 0-3 befallenen Lymphknoten (**nach Gentest 28,4% Änderung Therapieentscheidung**)

Table 4: CT decision based on BluePrint/MammaPrint

Post test recommendation	BluePrint/MammaPrint			
	Luminal A	Luminal B	Basal	Total
CT	25 (9.2%)	142 (93.4%)	5 (83.3%)	172
no CT	247 (90.8%)	10 (6.6%)	1 (16.7%)	258
Total	272	152	6	430

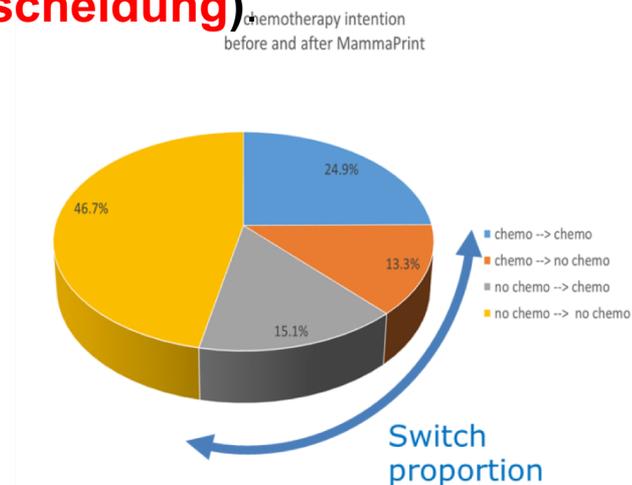
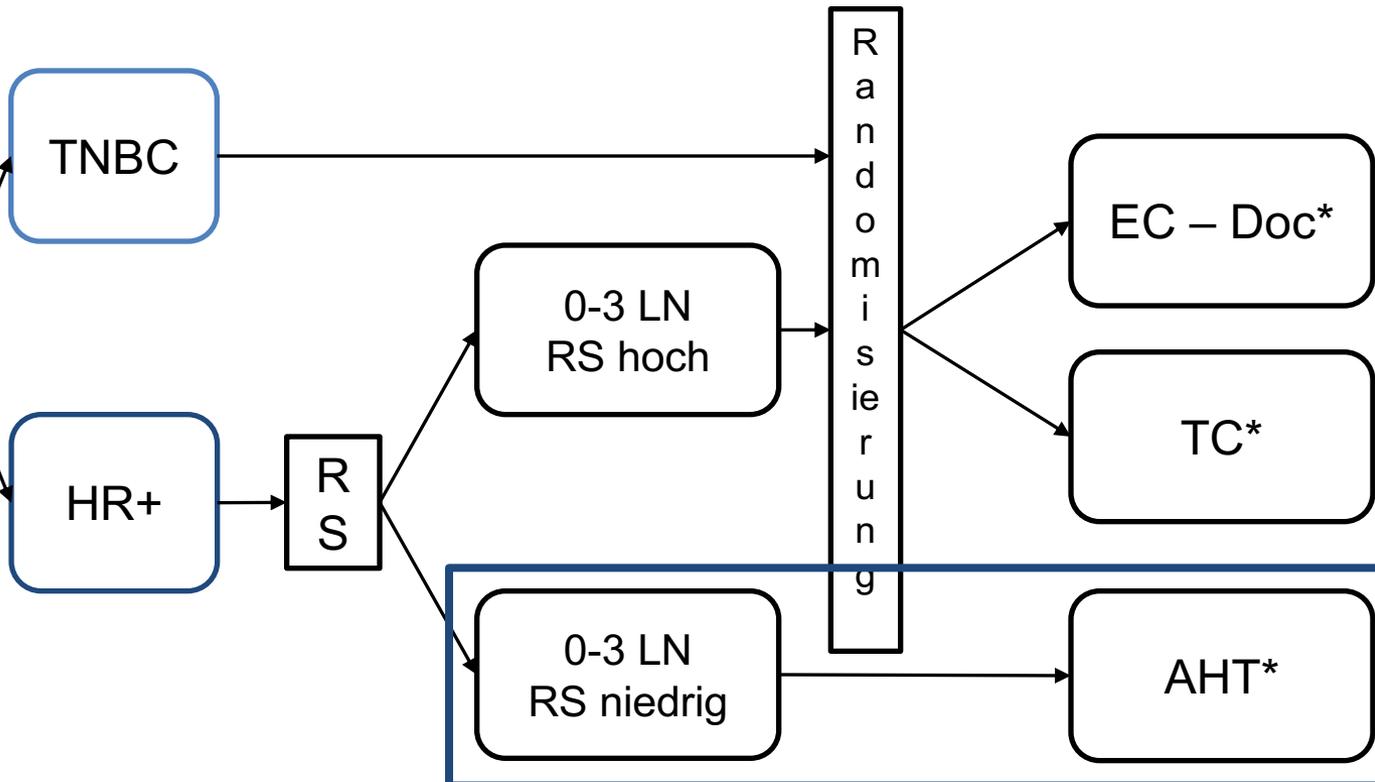


Figure 2: Chemotherapy intention before and after MammaPrint
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

WSG PlanB Studie (rekrutiert: n=3,198): HER2-negativer *früher* Brustkrebs

- **Brustkrebs**
- HER2-negativ
- M0, R0
- N+
- N0-Hochrisiko:
 - pT>2
 - TNBC
 - G 2/3
 - uPA/PAI-1↑
 - < 35 J



* ggf. endokrine Therapie und Strahlentherapie
nach nationalen Leitlinien

WSG PlanB Studie: Mangelnde Übereinstimmung beim Grading

		Lokale Pathologie		
		G1	G2	G3
Zentral- pathologie	G1	38%	58%	4%
	G2	7%	80%	13%
	G3	2%	53%	45%

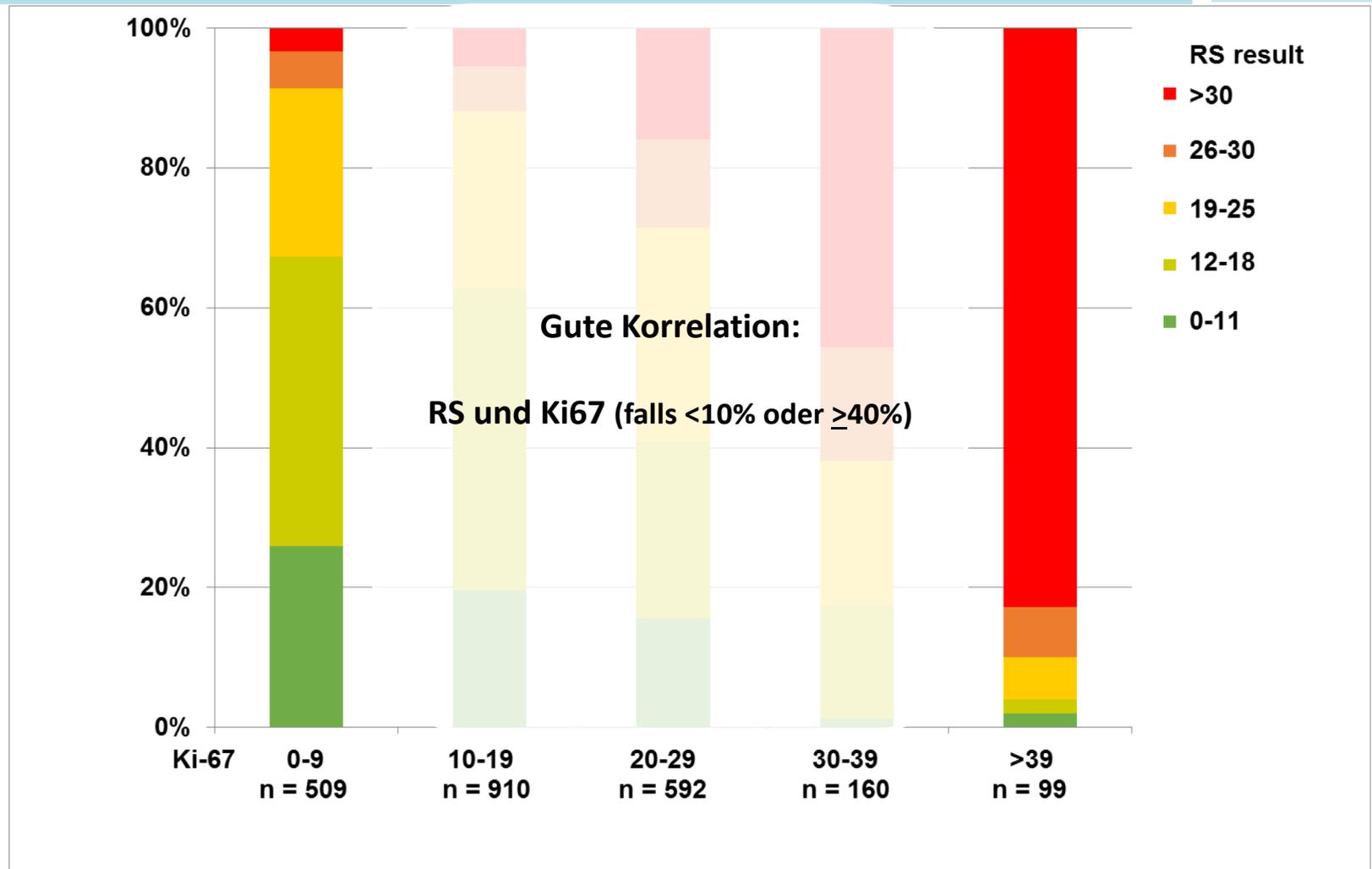
Insgesamt Übereinstimmung bei HR+ Tumoren 66%

PlanB: Recurrence Score und Ki-67

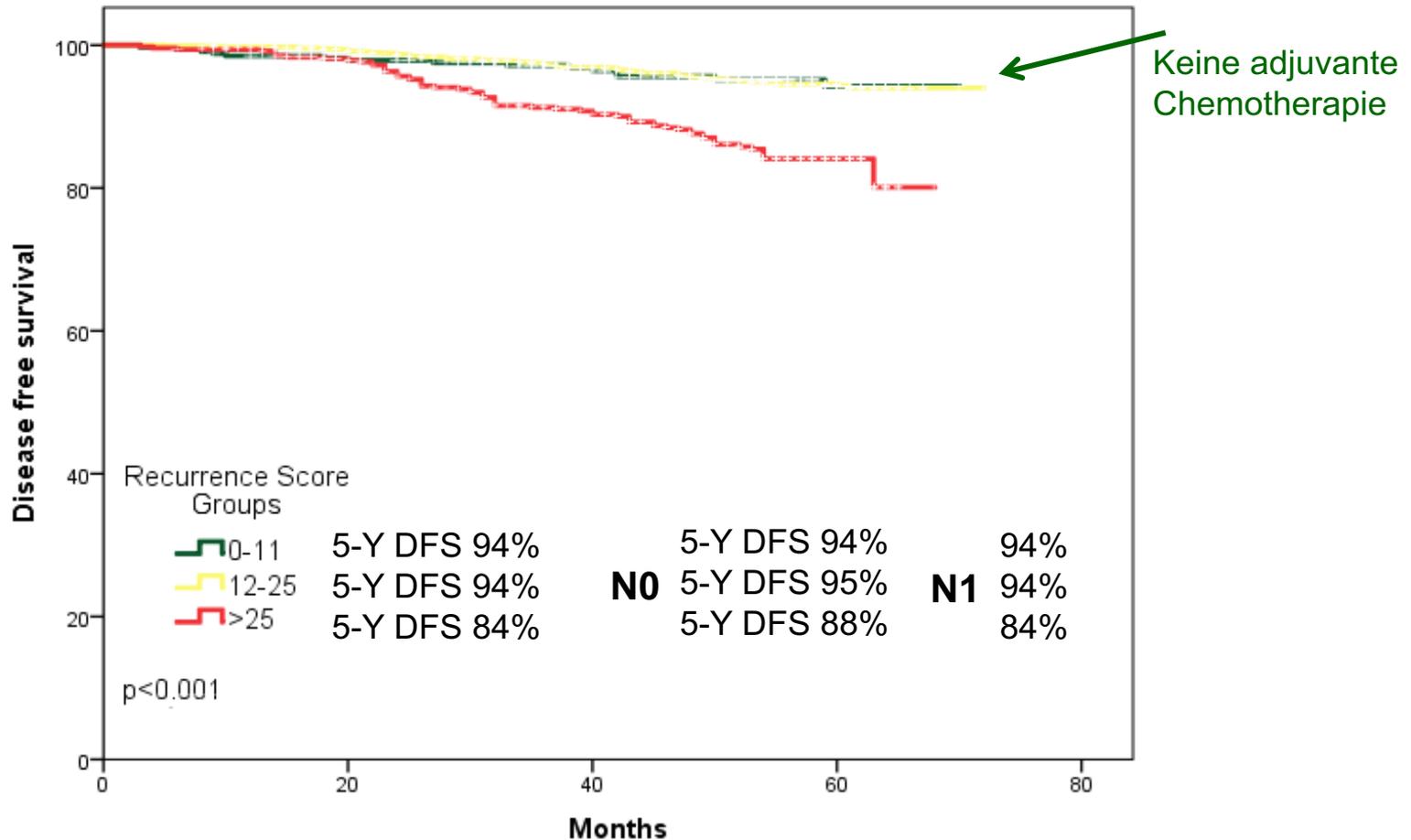
West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment

Oleg Gluz, Ulrike A. Nitz, Matthias Christgen, Ronald E. Kates, Steven Shak, Michael Clemens, Stefan Kraemer, Bahriye Aktas, Sherko Kucemmel, Toralf Reimer, Manfred Kausche, Volker Heyl, Fatemeh Lorenz-Saléhi, Marianne Jost, Daniel Hoffmann, Tom Degenhardt, Cornelia Leidlke, Christa Swedman, Rachel Wierstein, Hans H. Kreipe, and Nisha Harbeck

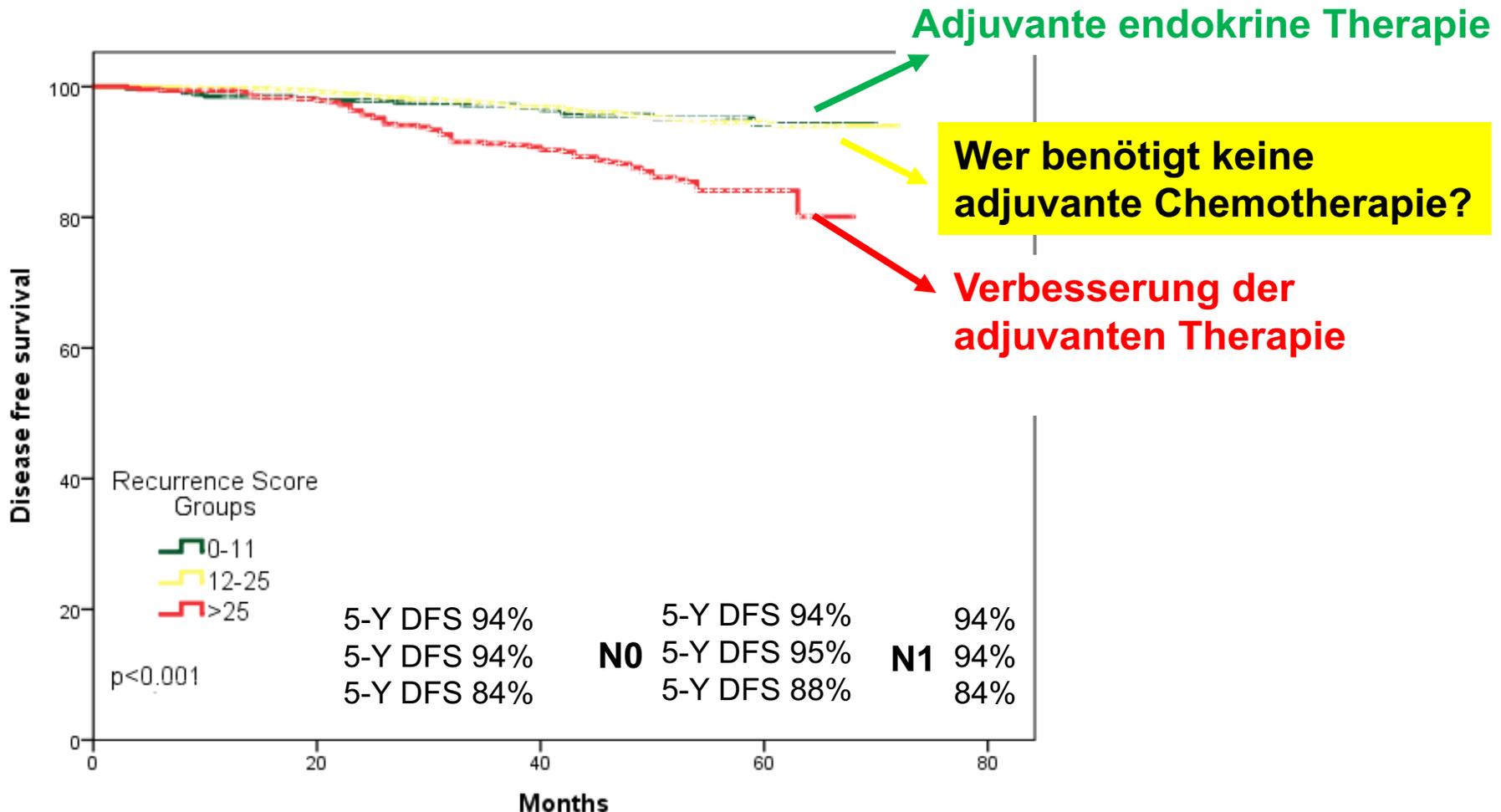
WOMEN'S HEALTHCARE STUDY GROUP



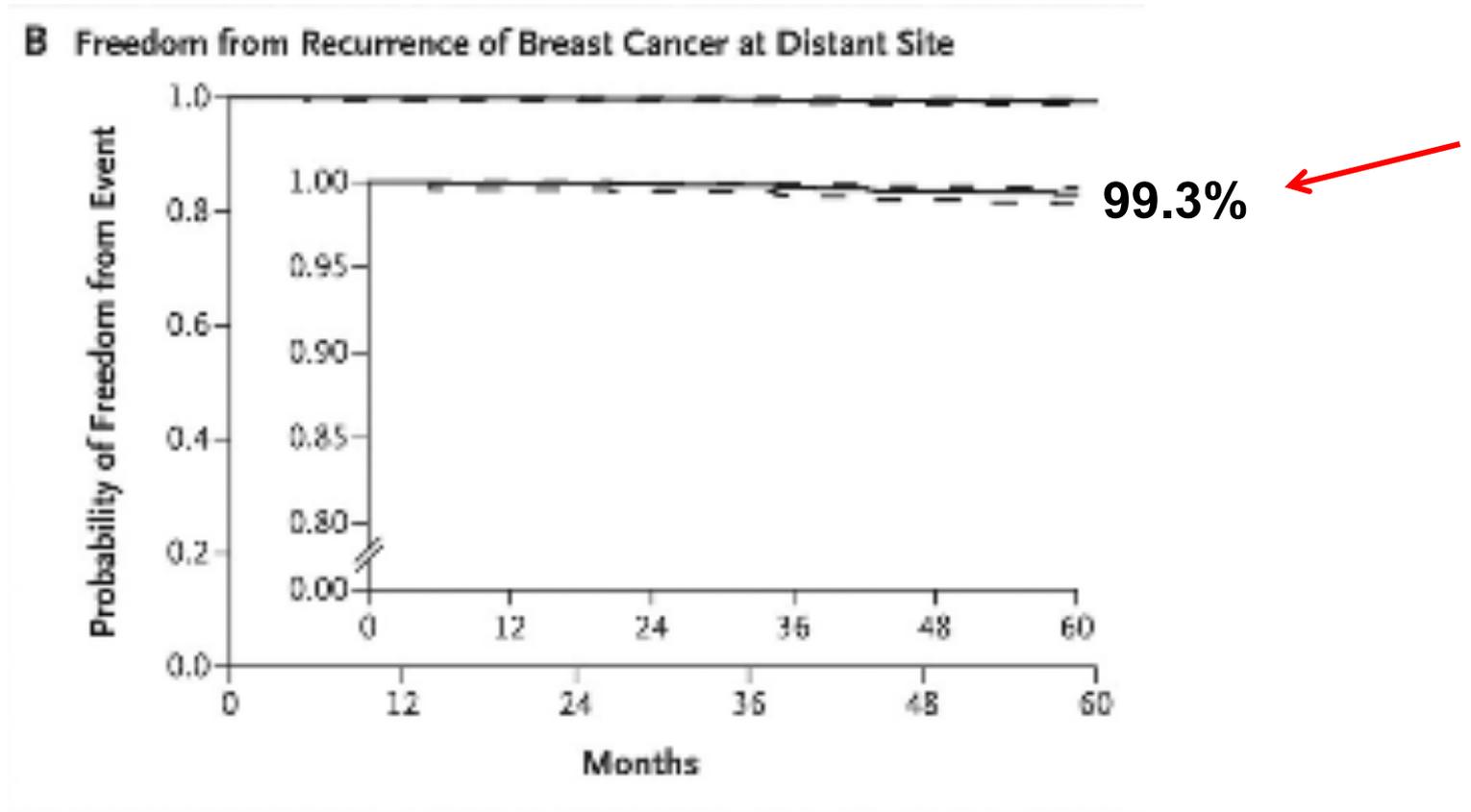
PlanB: 5-J. krankheitsfreies Überleben (per-protocol population; n=2160: keine Chemotherapie bei 0-3 LK und RS 0-11)



PlanB: 5-J. krankheitsfreies Überleben (per-protocol population; n=2160: keine Chemotherapie bei 0-3 LK und RS 0-11): **Klinische Konsequenzen**



TAILORx Studie (pN0): Fernmetastasen-freies Überleben bei Niedrigrisikopatientinnen (RS<11)



Enrollment period: April 7, 2006 to October 6, 2010 (N=10,273 eligible)

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

Genexpressionstests: prospektiv randomisierte Studien



© AGO e. V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

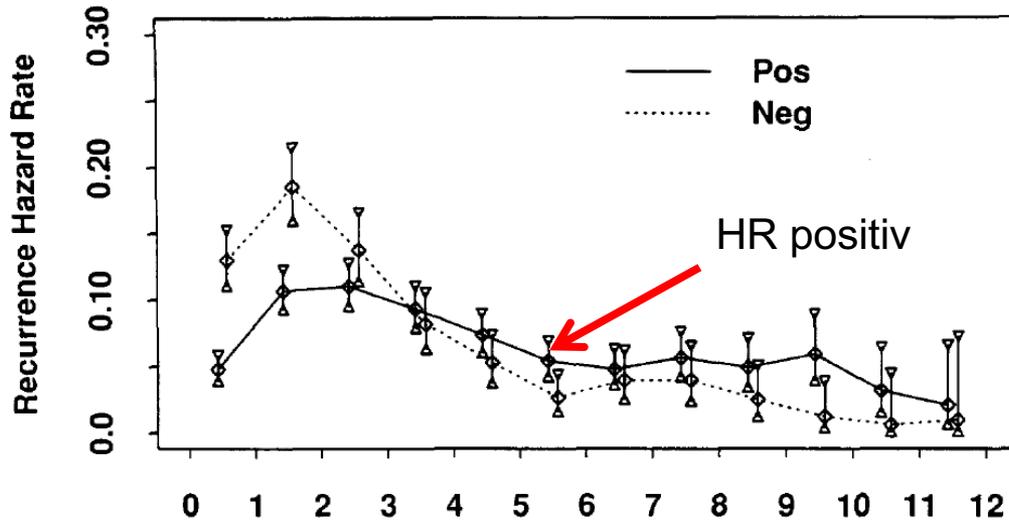
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prospektiv randomisierte Studien (Oncotype DX [TailorX, PlanB], MammaPrint [MINDACT])

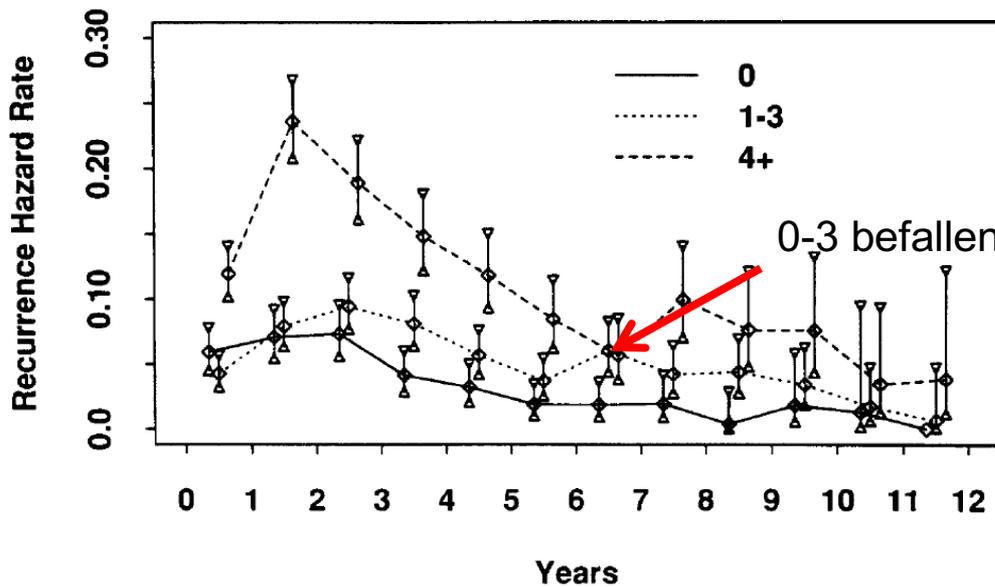
Die Prognose in der Niedrigrisiko-Gruppe ist für beide Tests hervorragend
(ca. 94% 5-Jahres DFS mit adjuvanter endokriner Therapie)

	TailorX	PlanB	MINDACT
Nachbeobachtungszeit	Median 69 Mo	5-J-DFS	Median 60 Mo
Anteil Niedrigrisikogruppe (prinzipiell für Chemotherapie geeignete Studienpopulation)	16%	15,3%	23,2% (high clinical and low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	2,9%	26% (fresh frozen tissue)
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für OncotypeDX)	67,3%	60,4%	n.a.
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für OncotypeDX)	67,3%	60,4%	n.a.

Wie aussagekräftig sind 5-Jahresdaten ?



Hormonrezeptorstatus



Lymphknotenstatus

Leitlinienempfehlung



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

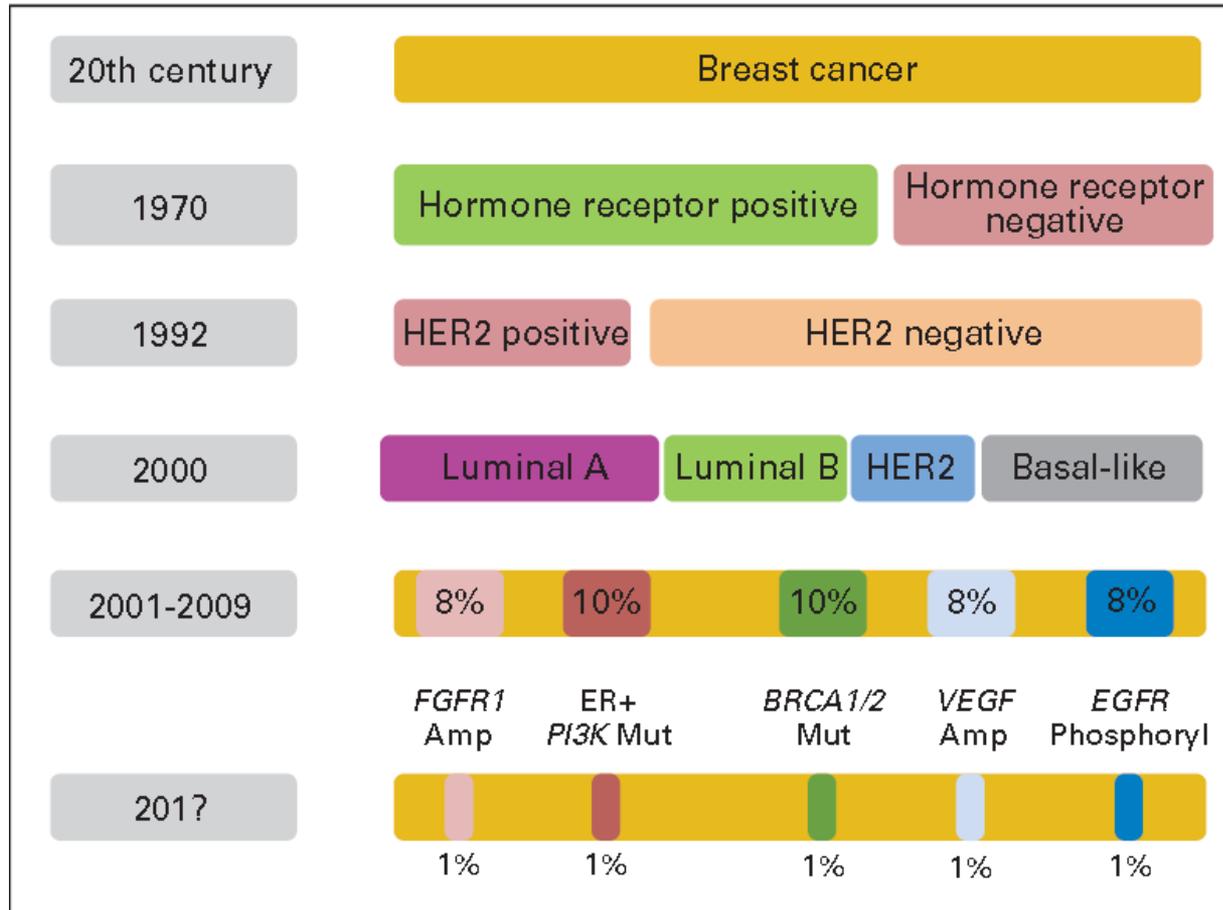
Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	A	+/-
▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I ^a	B	+/-
▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
▪ Multigene assays			
▪ EndoPredict® (NO-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
▪ Prosigna® (NO-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
▪ MammaPrint® (70 gene signature) (NO-1)	I	A	+*
▪ Oncotype DX® (NO-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*

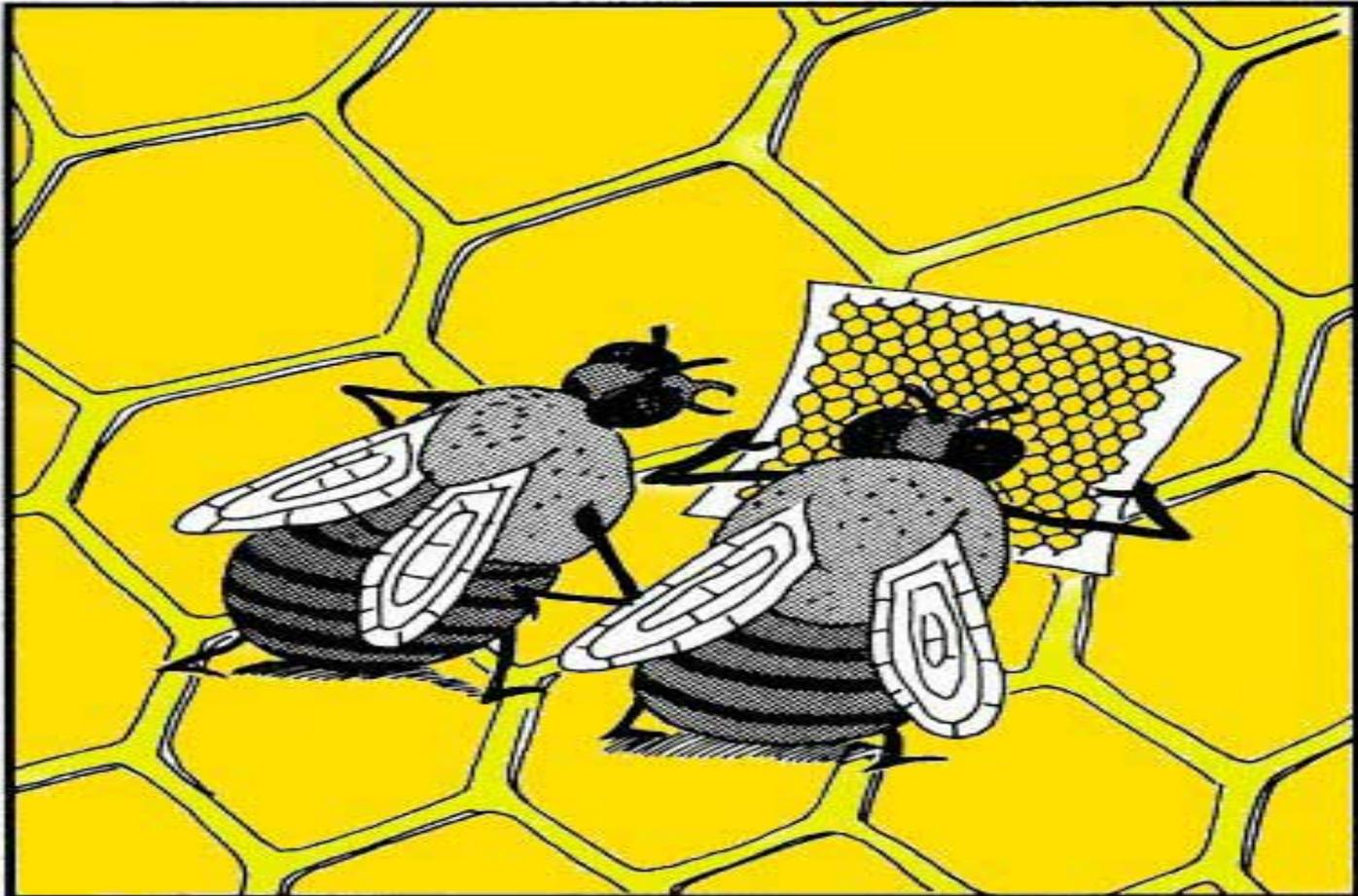
* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Brustkrebs und Tumorbiologie: Die Komplexität nimmt zu



Harbeck & Rody, *JCO* 2012



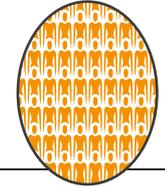
So, Where are we exactly?

“Ein schlechter Biomarker ist genauso schlimm wie ein schlechtes Medikament”

KEY POINTS

- **A bad tumor biomarker test is as bad as a bad drug.**
- There are key elements that must be met before one uses a tumor biomarker test to direct care.
- The intended use context must be delineated for a tumor biomarker test, e.g., risk categorization, prognosis, prediction, or monitoring.
- A tumor biomarker test must have analytical validity to be used to guide patient care.
- A tumor biomarker test must have clinical utility for the intended use context to be used for patient care.

Notwendige Studiendatenlage für eine sichere Therapie-Entscheidung bei HR+ HER2- *frühem* Brustkrebs

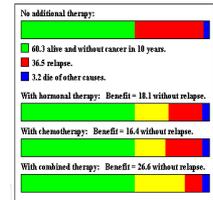
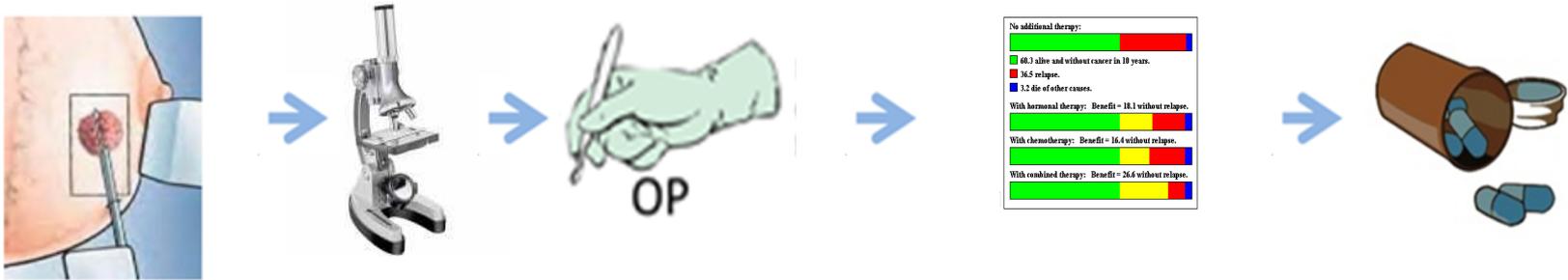


	PHASE I	PHASE II	PHASE III	Zulassung & Erstattung	PHASE IV
<i>Arzneimittel</i>	<i>Hypothesengenerierung, Präklinische / frühe klinische Validierung, Sicherheit</i>	<i>klin. Validierung an wenigen Patienten Sicherheit, Effektivität</i>	<i>klin. Validierung an vielen Patienten, Effektivität</i>	<i>Zulassung durch EMA und nationale HTA-Agenturen</i>	<i>Versorgungsforschung, Real-Life Datenerhebung</i>
<i>Genomische Tests</i>	<i>Entwicklung genomischer Assay, analyt. Validierung</i>	<i>klin. Validierung: retrospektiv-prospektive Studien</i>	<i>klin. Validierung: prospektive Studien</i>	<i>Nutzenbewertung durch G-BA</i>	<i>Kohortenstudien mit tausenden von Patienten</i>
OncotypeDX®	Assay-Entwicklung, analytische Validierung	Prognose Prädiktion	WSG-Plan B, TailorX (ADAPT, RxPONDER)	Bericht IQWiG	Clalit SEERS
MammaPrint®			MINDACT		RASTER

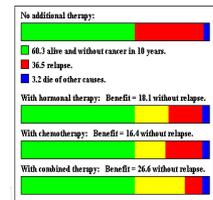
WAS BEDEUTEN DIESE STUDIENDATEN ?

- **WSG PLAN B** und **MINDACT** zeigen an ~ 4,000 Patientinnen aus deutschem Therapiealltag (insgesamt ~10,000):
 - Exzellente Heilungsaussichten auch ohne vorbeugende Chemotherapie bei Patientinnen mit HR+ HER2- Brustkrebs, bis zu 3 befallenen Lymphknoten und niedrigem Risiko im Oncotype DX® oder MammaPrint®
 - validieren beide Tests auf höchstem Evidenzniveau (LOE IA)
 - bestätigen Ergebnisse der TAILORx Studie (USA)
 - unterstützen die Forderung nach Übernahme der Multigen Signaturen in die Regelversorgung
- Prospektive **WSG ADAPT Studie** (n ~ 5000; Oncotype DX®):
Gemeinsam mit PlanB umfassende Datenbasis bietet Möglichkeit für qualitätssichernde Analysen im deutschen Therapiealltag

STANDARD



PLAN B



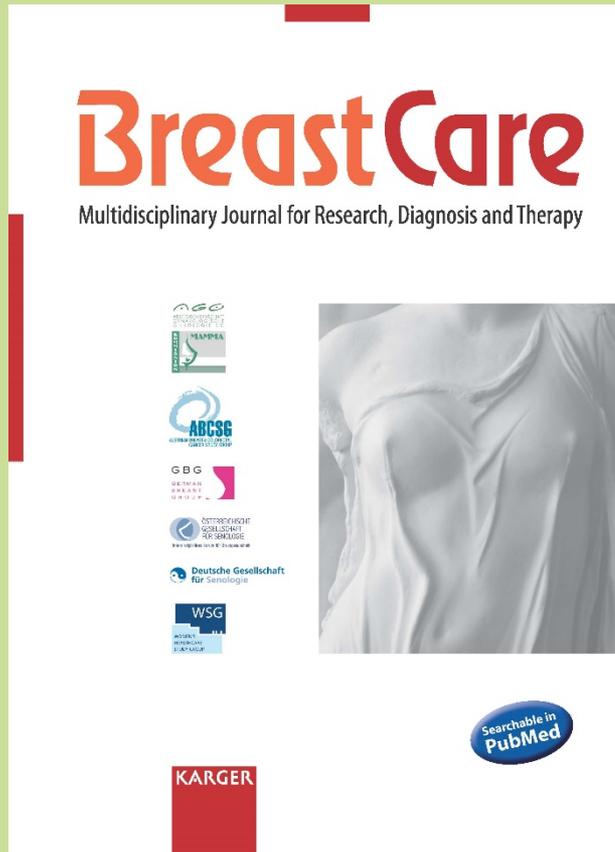
Ca. 20-30% Ersparnis

ADAPT



>50% Ersparnis

EVIDENZBASIERTE, PATIENTENORIENTIERTE BRUSTKREBS-THERAPIE



www.karger.com/brc



www.cankado.com

Das digitale Tagebuch für jede Patientin

Jährlich aktualisierte, evidenzbasierte
Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie



AGO (DKG, DGGG)
www.ago-online.de