

TESTS GÉNOMIQUES

MISE À JOUR AU 31/03/2017

6^{ÈME} ÉDITION DES RCP DE LA SFSPM

Dr Nadine Dohollou

Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine

FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS

- ◉ En l'absence de facteurs prédictifs, la réflexion stratégique oncologique a très souvent été portée par l'évaluation du risque, donc du pronostic
- ◉ La prédiction de réponse à un traitement permet de mieux appréhender l'impact réel de la stratégie thérapeutique choisie
- ◉ En oncologie mammaire, les tests anatomopathologiques pronostiques et prédictifs utilisés en routine de niveau de preuve I quelque soit le stade de la maladie sont:
 - RE/RP (prédiction de réponse dans un groupe de bon pronostic)
 - HER2 (prédiction de réponse dans un groupe de mauvais pronostic)

VOLUME 34 · NUMBER 10 · APRIL 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Lyndsay N. Harris, Nofisat Ismaila, Lisa M. McShane, Fabrice Andre, Deborah E. Collyar, Ana M. Gonzalez-Angulo, Elizabeth H. Hammond, Nicole M. Kuderer, Minetta C. Liu, Robert G. Mennel, Catherine Van Poznak, Robert C. Bast, and Daniel F. Hayes

LES RECOMMANDATIONS

Tests (RH+, HER2 neg,pN0)	Guider la décision de chimiothérapie adjuvante	
	Niveau d'évidence	Niveau des recommandations
OncotypeDx® GenomicHealth	Elevé	Forte
EndoPredict® Myriad Genetics	Intermédiaire	Modérée
PAM50clin®	Elevé	Forte (pas de données sur groupe intermédiaire)
Breast Cancer Index	Intermédiaire	Modérée
uPA PAI-1	Elevé	Faible

POURQUOI L'ENJEUX DES SIGNATURES MOLÉCULAIRES EN SITUATION ADJUVANTE DANS LA POPULATION RH POSITIVE ?

- Nous avons des facteurs pronostiques et prédictifs anciens bien établis (EBCTCG)
 - pN+ risque le plus fort quelque soit le suivi (5, 10, 15 ans)
 - RH faible
 - Age < 50 ans
- Il existe une zone grise d'évaluation pronostique et prédictive chez les pN0, RH positifs, grade intermédiaire, HER2 négatifs
- Avec le dépistage, cette population est devenue plus fréquente dans les pays les plus riches. On ne sait pas si ces patientes bénéficient à titre individuel de la chimiothérapie (différence de bénéfice dans les méta-analyses)

POURQUOI L'ENJEUX DES SIGNATURES MOLÉCULAIRES EN SITUATION ADJUVANTE DANS LA POPULATION RH POSITIVE ?

- ◉ Plusieurs sociétés savantes et groupes d'expert ont établis des méthodologie d'évaluation de ces nouveaux tests
- ◉ L'ASCO (USA) considère que des données rétrospectives d'évaluation de tests biologiques sur prélèvement de patients émanant d'études prospectives randomisées suffisent à établir un niveau I de preuve
- ◉ L'ESMO (EU) considère que le meilleur niveau de preuve reste une évaluation prospective (2 signatures seulement Mammaprint® et OncotypeDx®)

POURQUOI L'ENJEUX DES SIGNATURES MOLÉCULAIRES EN SITUATION ADJUVANTE DANS LA POPULATION RH POSITIVE ?

- ◉ Après un retard en France dans leur utilisation :
- ◉ Début 2016: possibilité de les utiliser voir même d'avoir un financement via un RIHN
- ◉ Alors on fait quoi et avec quelles signatures ?

Multigene Tests

1. **Oncotype Dx** by Genomic Health (21 gene signature).
2. **Prosigna ROR** by NanoString (50 gene signature).
3. **IHC4** (ER, PR, HER2, and Ki67, Dowsett).
4. **EndoPredict, EP or EPclin** (Sividon, 12 gene signature plus clinical).
5. **MammaPrint** by Agendia (70 gene signature); **BluePrint** by Agendia (80 gene signature).
6. **Breast Cancer Index, BCI** (HoxB13/IL17 ratio **Molecular Grade Index**, BioTheranostics).
7. **Genomic Grade Assay** (Qiagen Marseille, 9 genes from the original 97 gene signature).

CAS CLINIQUE

- Mme P. Valérie
46 ans

⊙ Antécédents familiaux

- Grande tante maternelle, cancer sein > 70 ans

⊙ Antécédents personnels

- 2 enfants fille et garçon (allaités)
- Contraception par Lutényl
- Chirurgie pour nodule d'Aschoff sein G (5 ans)
- Suivi donc régulier tous les 2 ans
 - Mammo : anomalie avec examen clinique normal
 - Biopsie : CCI grade II RO 100%

RP 30%

HER2 score 0

Ki 15%

⊙ Tumoréctomie gg sentinelle

- Après repérage

⊙ Echec du gg sentinelle

⊙ Tumoréctomie curage

- CCI grade II (2+2+2) + CIC grade intermédiaire et bas grade
- Taille tumorale : 10mm
- Embols vasculaires : présents
- Engainement tumoral : absent
- Infiltration lymphocytaire : absente
- Marges saines 10mm
- Ganglions 0/16
- RO 100% RP 30% HER2 0
- Ki 10-15%

○ RCP

- Facteurs de « mauvais pronostic »
 - Jeune âge 45 ans
 - Emboles vasculaires
 - RP faible 30%
- ➔ Chimio ?

○ Décision onco-type

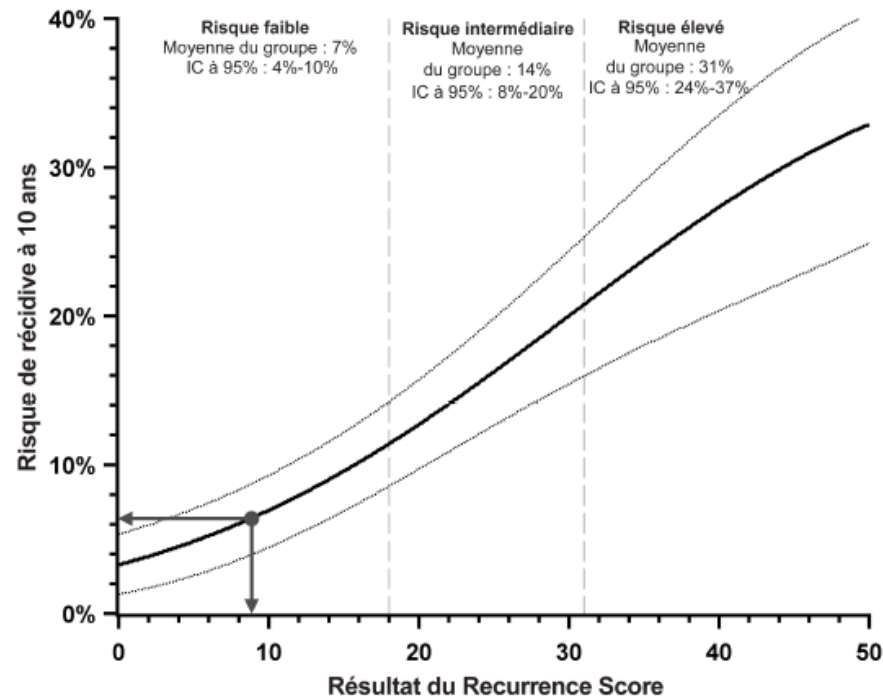
■ Résultat 9

- Donc risque de récurrence à 10 ans pour TAM seul 6%

**Pronostic : Risque de récurrence à 10 ans après 5 ans de TAM,
basé sur le résultat du Recurrence Score (de NSABP B-14)**

**Risque de récurrence
à 10 ans**

TAM seul
6% ———
(IC à 95%: 4%-9%)



CAS CLINIQUE

○ Mme M. Liliane
76 ans
2015

⊙ Antécédents familiaux = 0

⊙ Antécédents personnels

- 2 enfants garçons (allaités)
- Ménopausée à 54 ans, THS pendant 10 ans
- Suivi gynéco régulier
 - Auto palpation : anomalie sein gauche
 - Mammographie précédente 1 an RAS

⊙ Nouvelle imagerie

- Lésion spiculée QSE
- Écho 20 mm
- Biopsie CCI grade II
 - RE 100%
 - RP 90%

⊙ Tumorectomie gg sentinelle 04/2015

- CCI grade II (3+2+2)
- Taille tumorale : 25mm, marges saines
- Pas d'emboles
- Ganglions 0/3
- HER2 0
- Ki 50%

◎ CAT

- Au vu de
 - Age
 - Absence N
 - RH+
 - ➔ RTE - hormonothérapie ?
- Mais Ki 50%
 - ➔ Oncotype

○ Décision onco type

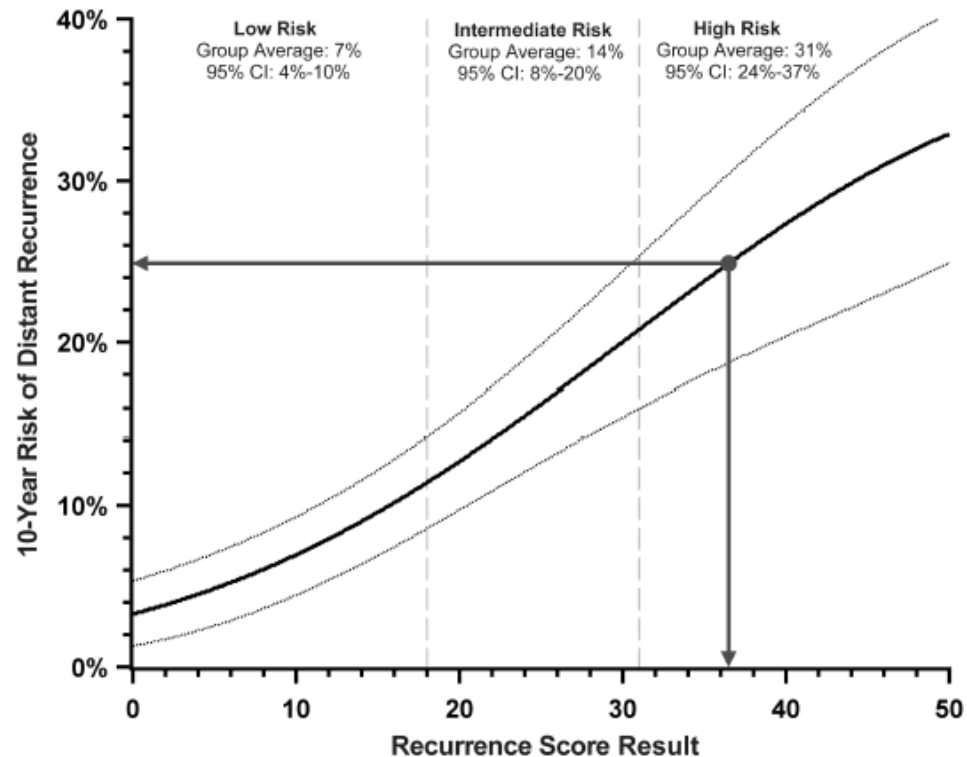
■ Résultat 36

**Prognosis: 10-Year Risk of Distant Recurrence after 5 Years of Tam,
Based on the Recurrence Score Result (from NSABP B-14)**

**10-Year Risk of
Distant Recurrence**

Tam Alone

25% ———
(95% CI: 19%-30%)



- ⦿ Décision chimio mais FEV limite à 50%
- Décision 4 TC

Oncotype DX: 16 Cancer and 5 Reference Genes

PROLIFERATION

Ki-67
STK15
Survivin
Cyclin B1
MYBL2

HER2
GRB7
HER2

ESTROGEN

ER
PGR
Bcl2
SCUBE2

GSTM1

CD68

BAG1

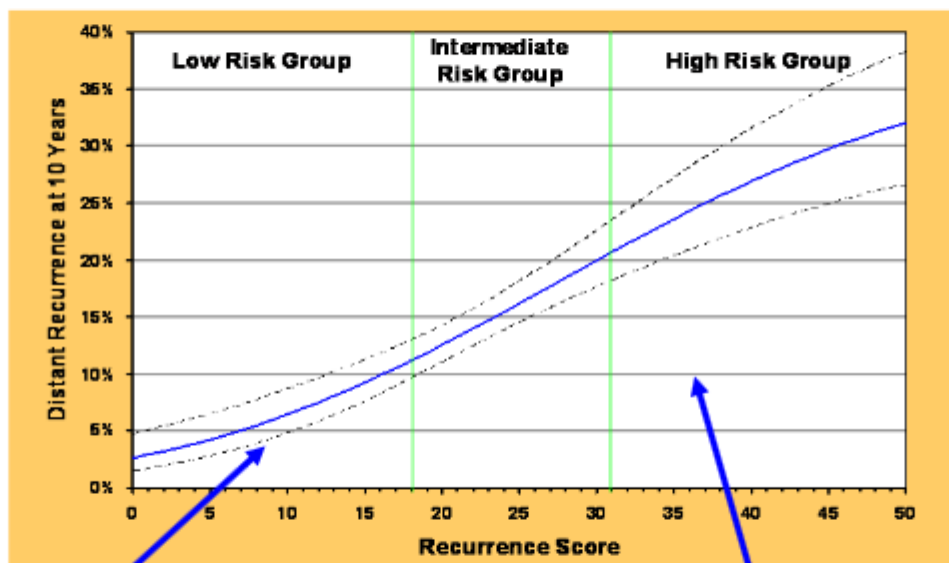
REFERENCE

Beta-actin
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

**Best RT-PCR performance
and most robust predictors**

Prognosis and Prediction from 21-Gene Recurrence Score Assay

Recurrence Score in N-, ER+ if 5 Years Tamoxifen



Lower RS

- Less likelihood of recurrence
- Greater tamoxifen benefit
- No to minimal chemotherapy benefit

Higher RS

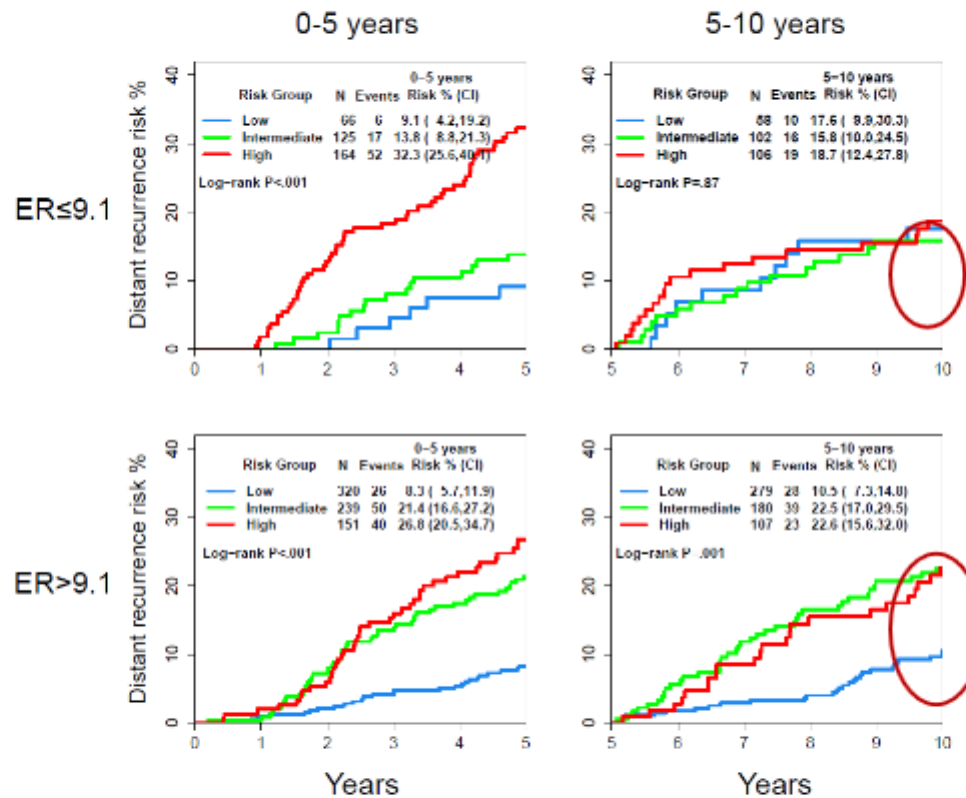
- Greater likelihood of recurrence
- Less tamoxifen benefit
- Clear chemotherapy benefit

1) Paik et al NEJM 2004, 2) Habel et al Breast Cancer Research 2006
3) Paik et al JCO 2006, 4) Gianni et al JCO 2005

Recurrence score

- Les données préliminaires suggèrent qu'il prédit la récurrence tardive chez les patients avec une forte expression tumorale des récepteurs œstrogènes
- N'utilise pas de variables cliniques comme la taille, le grade, etc.
- Les cancers lobulaires classiques, mucineux et tubulaires ont rarement un RS élevé

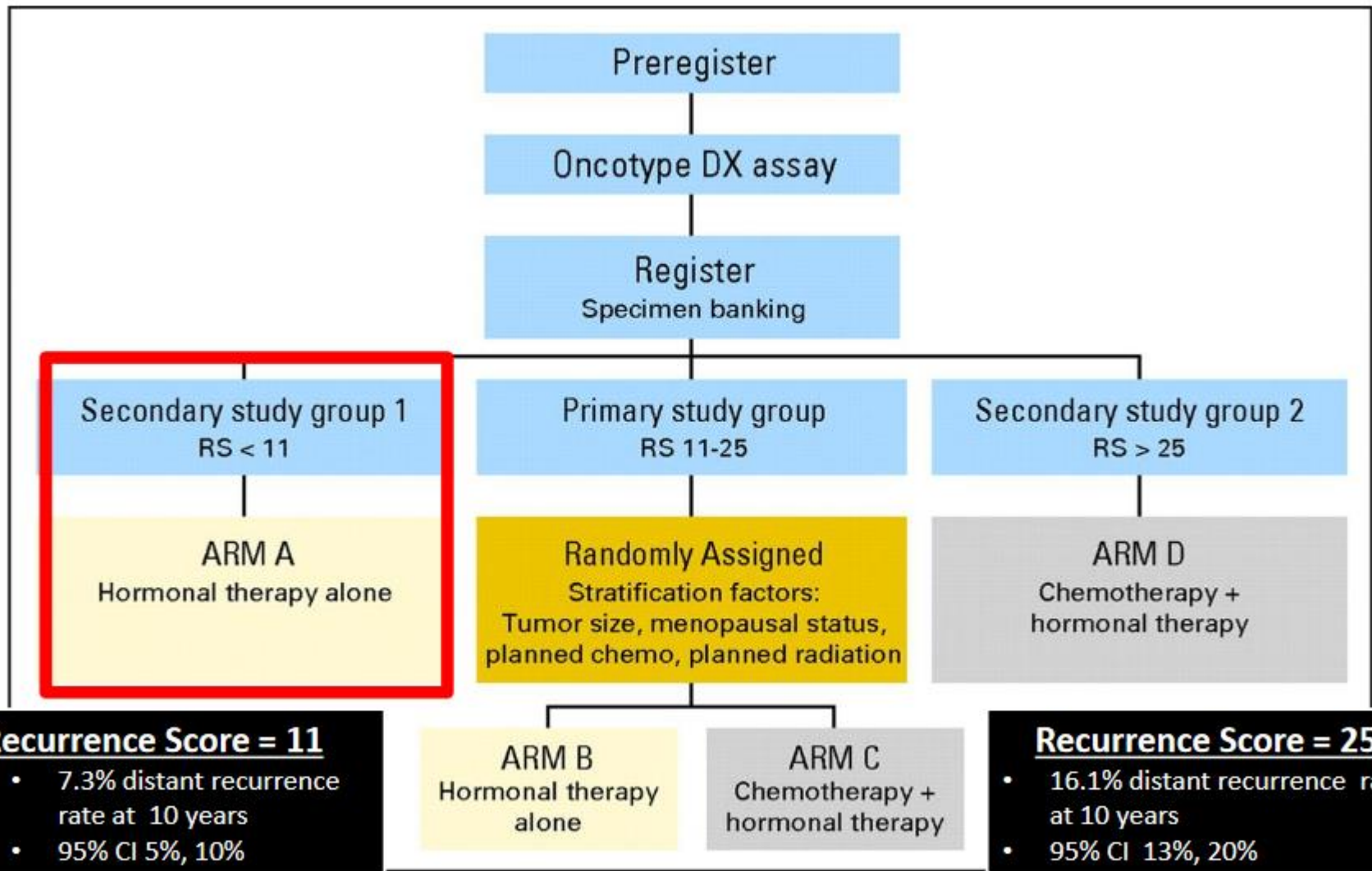
B-28: Recurrence Score[®] Result with High ER Expression: Late Recurrences



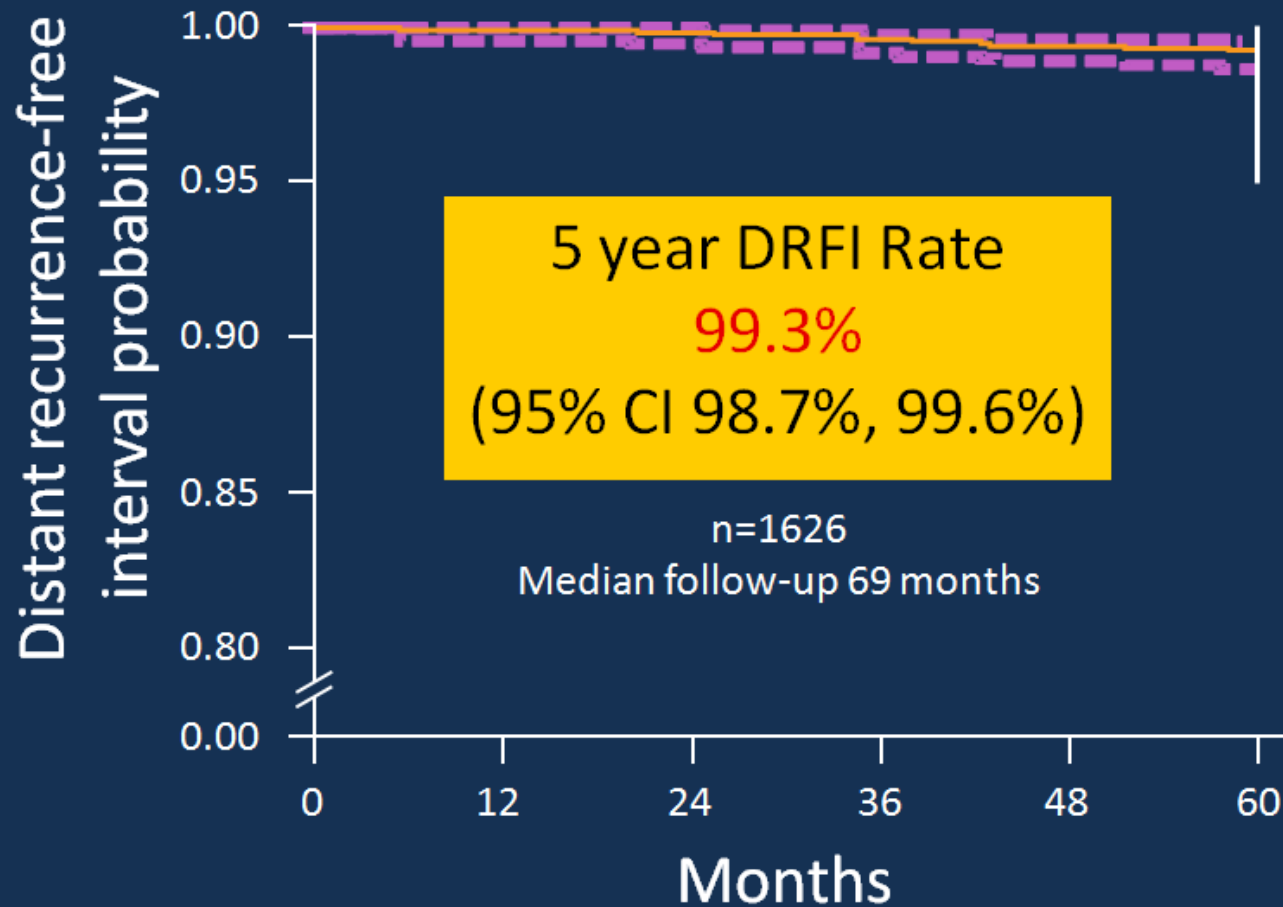
There is a strong association between the Recurrence Score result and risk of late distant recurrence in patients with higher ER expression

TAILORx Design: Different RS Cutpoints

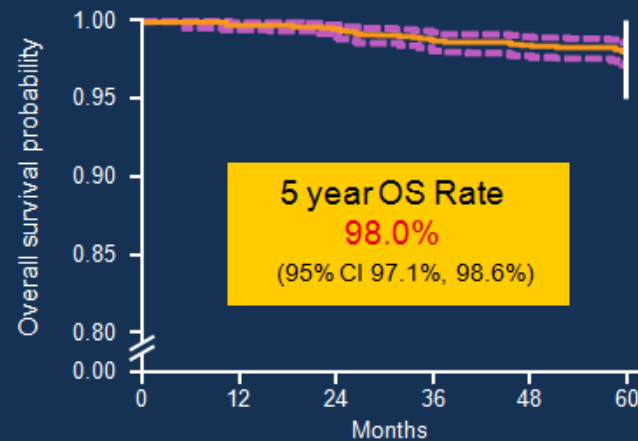
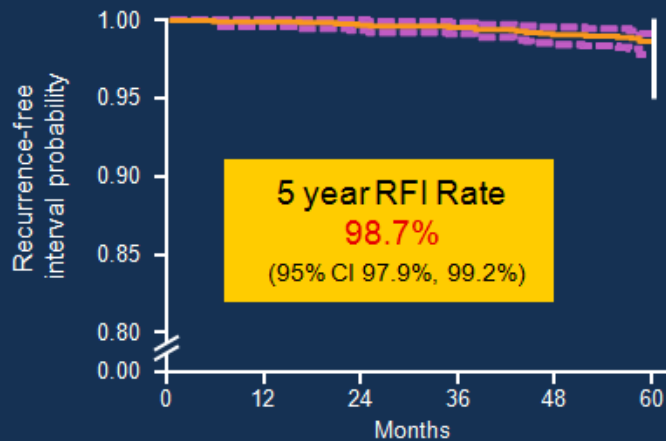
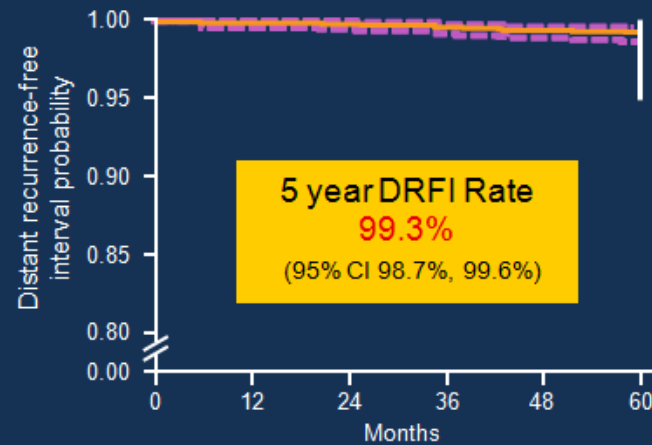
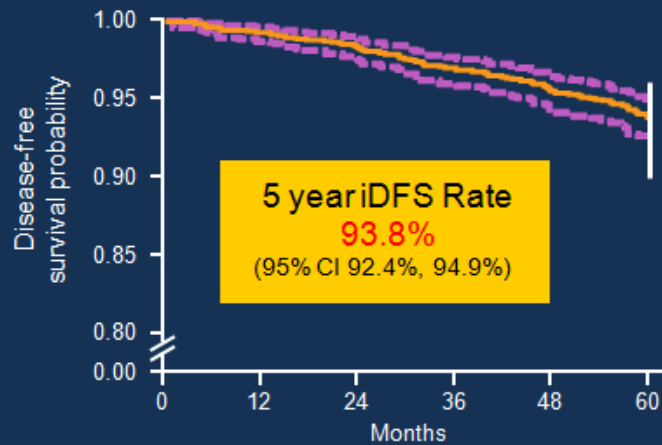
(N=10,273 eligible)



TAILORx Patients with Recurrence Score Results 0-10 on Endocrine Therapy: Less Than 1% Risk of Distant Recurrence at 5 Years



Patients with Recurrence Score[®] Results <11 'may be Safely Spared Adjuvant Chemotherapy'



No. of events: 88 iDES events and 30 deaths within 5 years of registration, including 18 recurrences (10 distant as first event), 15 second primary breast cancers, 43 other second primary cancers, 12 deaths without another event

ETUDE TAILOR-X

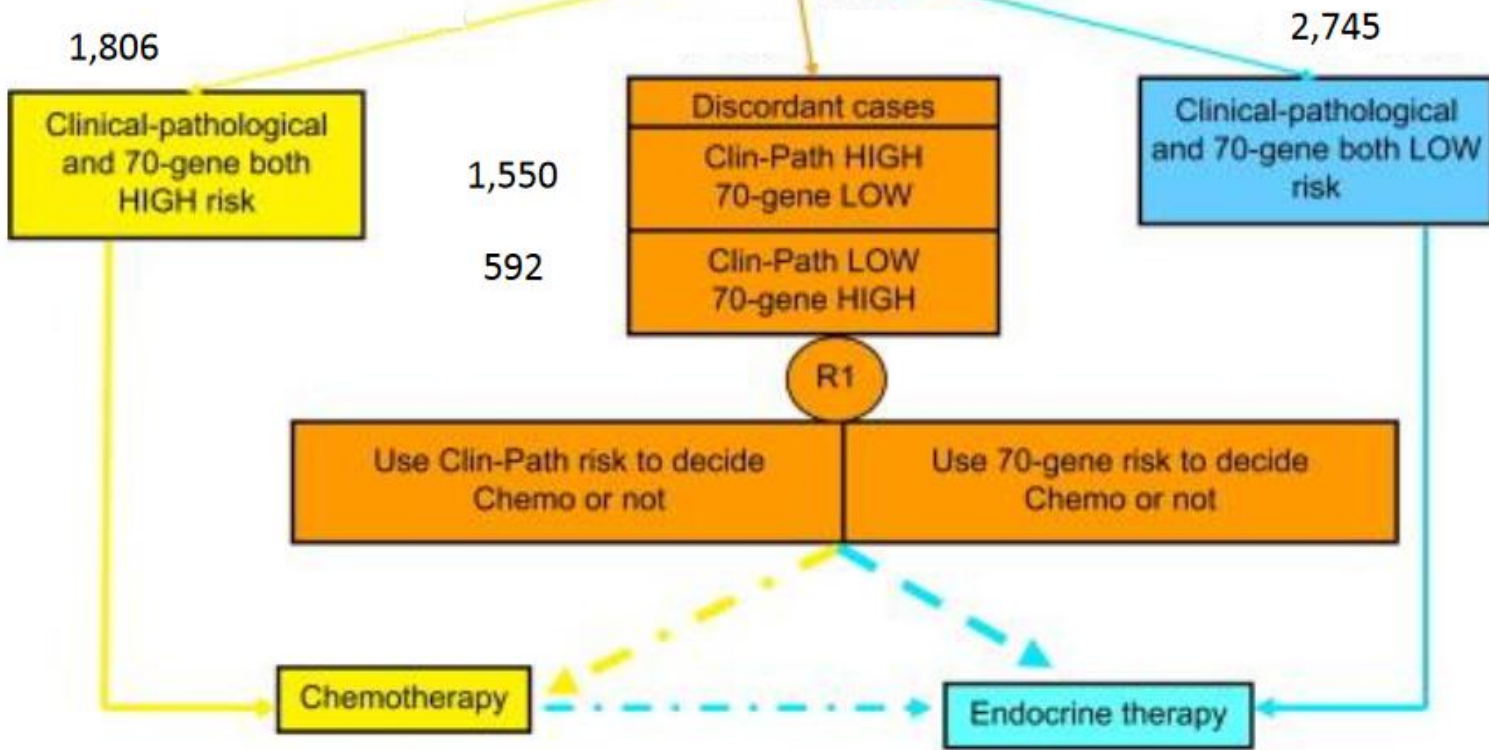
- ◉ Le test OncotypeDx® est un excellent test pronostique pour la population de bas risque (meilleur que les paramètres anatomopathologiques)
- ◉ Les premiers résultats de TAILORx publiés dans le NEJM ne font que renforcer l'absence d'indication de chimiothérapie dans cette population
- ◉ La véritable question reste celle de l'impact (prédiction d'intérêt) de la chimiothérapie pour le groupe intermédiaire. Résultats attendus cette année

MammaPrint

- 70 gene assay, pas de traitement endocrinien ou chimiothérapeutique, purement pronostique
- Information pronostique dans les 5 premières années
- Se divise en risque faible (moins de 10% de récurrence) ou risque élevé (plus de 10%)
- N négatif et N positif
- Information limitée sur la prévision des bénéfices de la chimiothérapie (essai MINDACT pour les N- et 1 à 3+)
- Avec BluePrint fournit des sous-types intrinsec

MINDACT Trial

Evaluate Clinical-Pathological risk and 70-gene signature risk

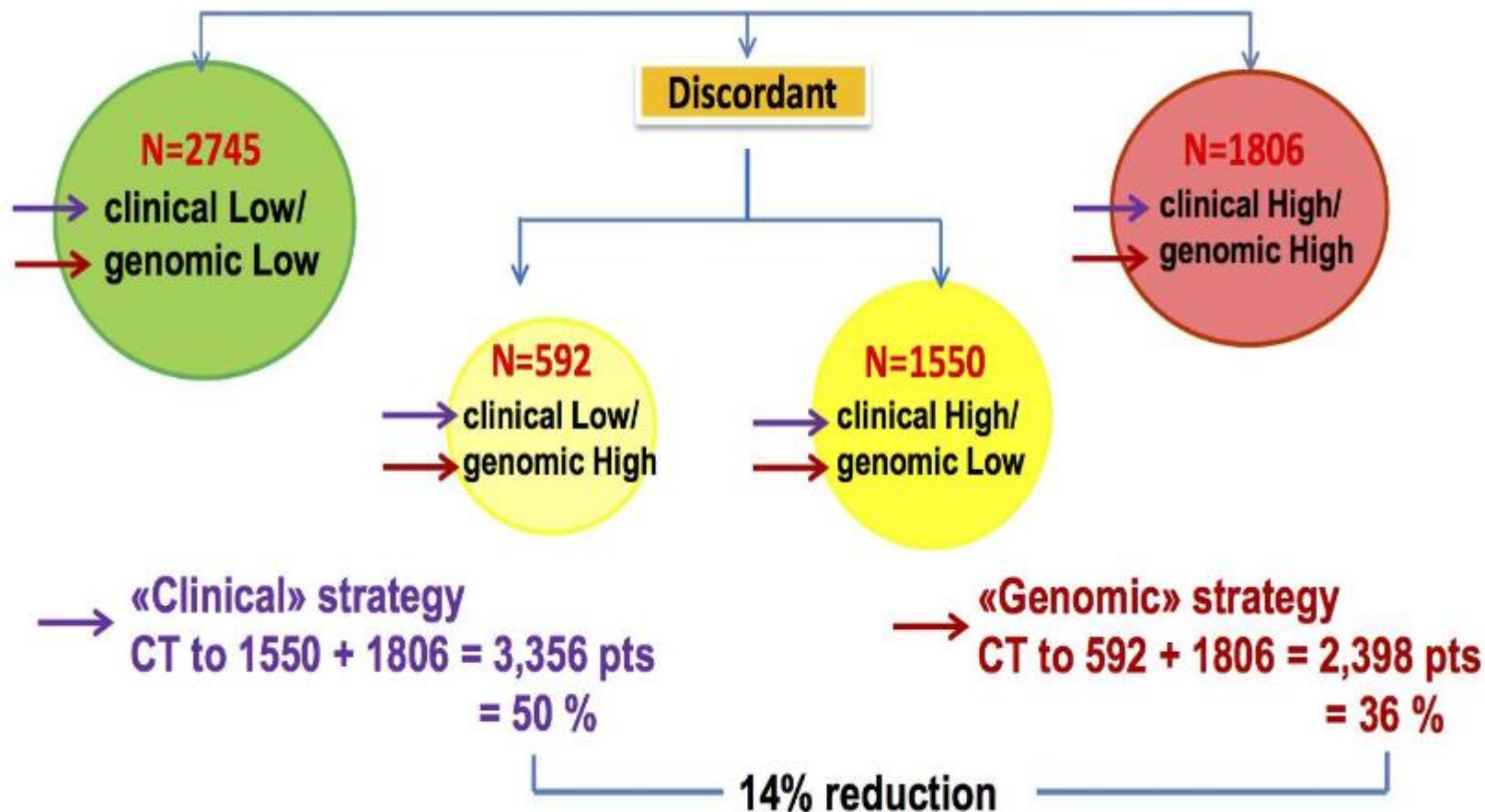


Complex arrays & biological samples in all pts

Clin path variables = Adjuvant Online

The MINDACT population: CT assignment according to a “Clinical” vs a “Genomic” strategy

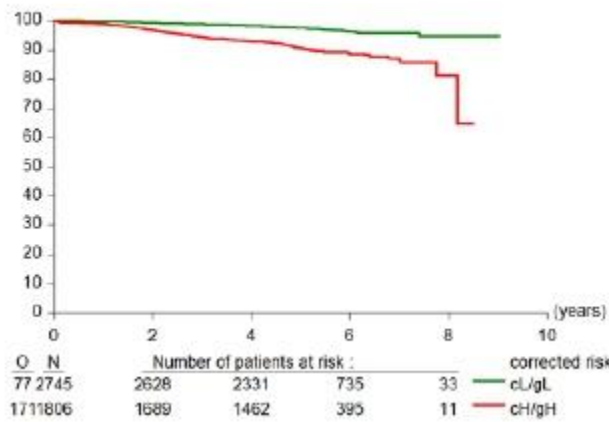
Whole population N = 6,693



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

A) CONCORDANT RISK GROUPS (using corrected risk)

DMFS

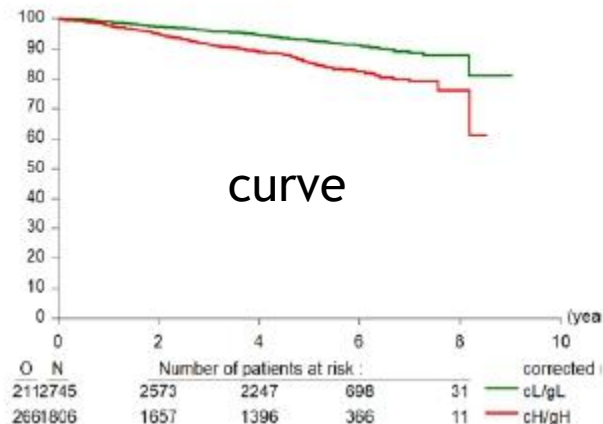


% at 5y (95% CI)

cL/gL 97.6 (96.9 – 98.1)

cH/gH 90.6 (89.0 – 92.0)

DFS

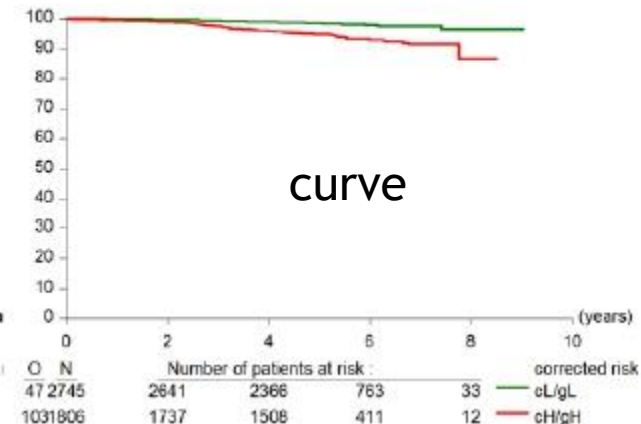


% at 5y

92.8 (91.7 – 93.7)

85.3 (83.4 – 87.0)

OS



% at 5y

98.4 (97.8 – 98.9)

94.7 (93.4 – 95.7)

MINDACT: Results

- Low risk by both (G-low/C-low): n= 2,745 (41%)
 - ❖ No chemotherapy – **DMFS: 97.6%**
- High risk by both (G-high/C-high): n= 1,807 (27%)
 - ❖ Received chemotherapy – **DMFS: 90.6%**
- Discordant groups:
 - ❖ G-high/C-low: n= 592 (9%) – **DMFS: 95.1%**
 - ❖ G-low/C-high: n= 1,550 (23%) – **DMFS: 94.8%**

Efficacy: CT vs no CT in discordant risk group c-Low/g-High per protocol analysis

c-Low/g-High CT vs no CT per protocol population						
	Treatment received	Patients	Observed Events	% at 5 Year(s) (95% CI)	Hazard Ratio (adjusted Cox model) (95% CI)	p-value (adjusted logrank)
DMFS	CT	224	11	96.1 (92.4, 98.1)	0.90 (0.40,2.01)	0.798
	no CT	254	14	93.9 (89.6, 96.5)	1.00	
DFS	CT	224	17	92.7 (87.9, 95.7)	0.74 (0.40,1.39)	0.355
	no CT	254	25	90.5 (85.7, 93.8)	1.00	
OS	CT	224	5	98.1 (94.9, 99.3)	0.72 (0.23,2.24)	0.572
	no CT	254	8	97.0 (93.8, 98.6)	1.00	



Efficacy: CT vs no CT in discordant risk group c-High/g-Low per protocol analysis

c-High/g-Low CT vs no CT per protocol population						
	Treatment received	Patients	Observed Events	% at 5 Year(s) (95% CI)	Hazard Ratio (adjusted Cox model) (95% CI)	p-value (adjusted logrank)
DMFS	CT	592	22	96.7 (94.7, 98.0)	0.65 (0.38,1.10)	0.106
	no CT	636	37	94.8 (92.6, 96.3)	1.00	
DFS	CT	592	39	93.3 (90.7, 95.2)	0.64 (0.43,0.95)	0.026
	no CT	636	66	90.3 (87.6, 92.4)	1.00	
OS	CT	592	10	98.8 (97.4, 99.5)	0.63 (0.29,1.37)	0.245
	no CT	636	18	97.3 (95.6, 98.4)	1.00	

ESSAI MINDACT

- Malgré une réduction du nombre de chimiothérapies prescrites en par rapport aux données cliniques, le test Mammaprint®
 - Ne permet pas de conclure à l'impact prédictif de cette signature
 - Ne permet même pas de conclure à l'équivalence puisque les patientes du groupe discordant c-high/g-low recevant de la chimiothérapie présentent une meilleure DFS que celles ne recevant pas de chimiothérapie

CONCLUSION : TEST GÉNOMIQUE POUR QUI ?

- Version pour « presque tout le monde » : référentiel Québécois

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS POUR LESQUELS UN TEST PEUTÊTRE DEMANDÉ

- Cancer du sein infiltrant;
- T1b avec caractéristiques défavorables (grade histologique 2 ou 3, haut grade nucléaire, envahissement vasculaire), T1c ou T2, tel qu'établi par le rapport de pathologie;
- Ganglions négatifs (N0*);
- Récepteurs hormonaux positifs (ER et/ou PR);
- HER2 négatif, défini comme un résultat 0 ou 1+ par immunohistochimie ou un résultat négatif par FISH.
- Ni l'âge ni le sexe ne sont une contre-indication pour ce test.

CONCLUSION : TEST GÉNOMIQUE POUR QUI ?

- Version « post MINDACT »

Mindact

Critères de test génomique choisis cft + loin

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		

CONCLUSION : TEST GÉNOMIQUE POUR QUI ?

- ⊙ Clinical high avec l'un des critères suivants :
 - N- grade I ou II, N+ grade I
 - Emboles comme seul facteur pronostique
 - Micrométastatique
 - Prolifération basse
- ⊙ Clinical low seulement si
 - Grade II et 1 à 2 cm ou emboles
- ⊙ Mais pas parfait car basé sur adjuvant on line

CONCLUSION : TEST GÉNOMIQUE POUR QUI ?

- ⊙ Nécessité de discuter la prescription d'un test en RCP
- ⊙ Utiliser le test que l'on maîtrise le mieux

Dernière minute : feuille de route de la HAS

- Objectif :

Evaluation des signatures d'expression multigénique (SEM) guidant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer précoce du sein : outils d'aide à la décision du prescripteur

Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

- Rédaction de la note de cadrage de l'évaluation et du guide à valider par la CNEDiMTS et le Collège (mars-avril 2017).
- Elaboration du guide méthodologique dans sa version test (titre indicatif: évaluation des signatures moléculaires dans leur ensemble) (avril-juin 2017).
- Sollicitation d'un groupe d'experts externe à la HAS (méthodologistes) en vue de la relecture du guide dans sa version test (juin 2017).
- Recherche systématique de la littérature selon les critères du guide en version test (vérification de l'applicabilité du guide) (juillet-août 2017).
- Analyse critique de la littérature selon les critères du guide en version test (vérification de l'applicabilité du guide) (juillet-septembre 2017).
- Consultation des parties prenantes ± experts (septembre-octobre 2017).
- Rédaction du rapport d'évaluation concernant l'ensemble des SEM du marché dans le cancer précoce du sein (septembre-octobre 2017).
- Révision du guide méthodologique en version test au regard des contraintes rencontrées lors de l'évaluation effective des SEM (novembre 2017).
- Relecture externe du guide méthodologique en version révisée par le même groupe d'experts méthodologistes (novembre 2017).
- Examen par la CNEDiMTS du rapport d'évaluation et du guide en version révisée en vue de leur validation finale par le Collège(décembre 2017).
- Validation finale des deux livrables prévue au cours du quatrième trimestre 2017.
- Publication conjointe du rapport d'évaluation des SEM dans le cancer précoce du sein et du guide méthodologique encadrant l'évaluation des signatures moléculaires dans leur ensemble (décembre 2017)