

# OncotypeDX<sup>®</sup> és más genetikai tesztek emlőrákban és azon túl

Dr. Nagy Zoltán  
Med Gen–Sol Kft.

## Mellrák: kinek kell kemoterápia és kinek nem?

2014. május 12. - 07:42 — bpapplaszlo

– Minden egyes betegnél számtalan tényezőt megvizsgálunk, amelyek kapaszkodót nyújtanak a helyes terápiás döntéshez. Ez ahhoz hasonlítható, mint amikor egy sötét szobában az egyre részletesebb diagnózis révén egyre több mécsest gyújtunk. Viszont olykor ezeknek a mécseseknek a fénye nem elég a helyzet egyértelmű megítéléséhez, ahhoz egy villanykapcsolóra lenne szükség. Ezt a villanykapcsolót jelentik azok a genetikai tesztek, amelyek egyértelmű választ adnak a kérdésre: van-e esély a daganat kiújulására vagy nagy valószínűséggel nem kell félni ettől – magyarázza Landherr László.

# A betegek leggyakoribb kérdései

---

- “Kiújul a betegségem?”
- “Kell kemoterápiát kapnom?”
- A beteg és környezete életét, életminőségét, a nemzetgazdaságot leginkább érintő kérdések

# Célkitűzések

---

- Az elérhető mécsesek és villanykapcsolók bemutatása az alábbi szempontok alapján
  - Klasszikus markerek
  - Genetikai tesztek
    - Evidencia szintek
    - Költséghatékonysági adatok
      - Mit is jelent
      - NICE guideline és hazai költséghatékonyság
      - Hazai befogadás

# Klasszikus markerek

---

## Prognosztikus markerek

- Axilláris nyirokcsomó státusz
- Histologiai grade
- Tumor méret
- Beteg életkora
- Lymphaticus/Vascularis invázió
- ER/PR státusz
- HER2 neu státusz

## Prediktív markerek

- ER/PR státusz
- HER2 státusz

# Klasszikus markerek

---

- A terápiás döntés az esetek nagy részében biztosan meghozható
- Maradék – “szürkezőna” kezelése
- Jelenlegi tudásunk és a klasszikus markerek jelentése
- Klasszikus markerek mérési metodikájának standardizálása
- A folyamatok minőségbiztosítása
  
- Kérdések:
  - Biztosan tudunk-e dönteni
  - Ugyanazokat az eredményeket kapjuk-e

# Klasszikus markerek és StGallen 2013

special article

*Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013  
doi:10.1093/annonc/mdt303

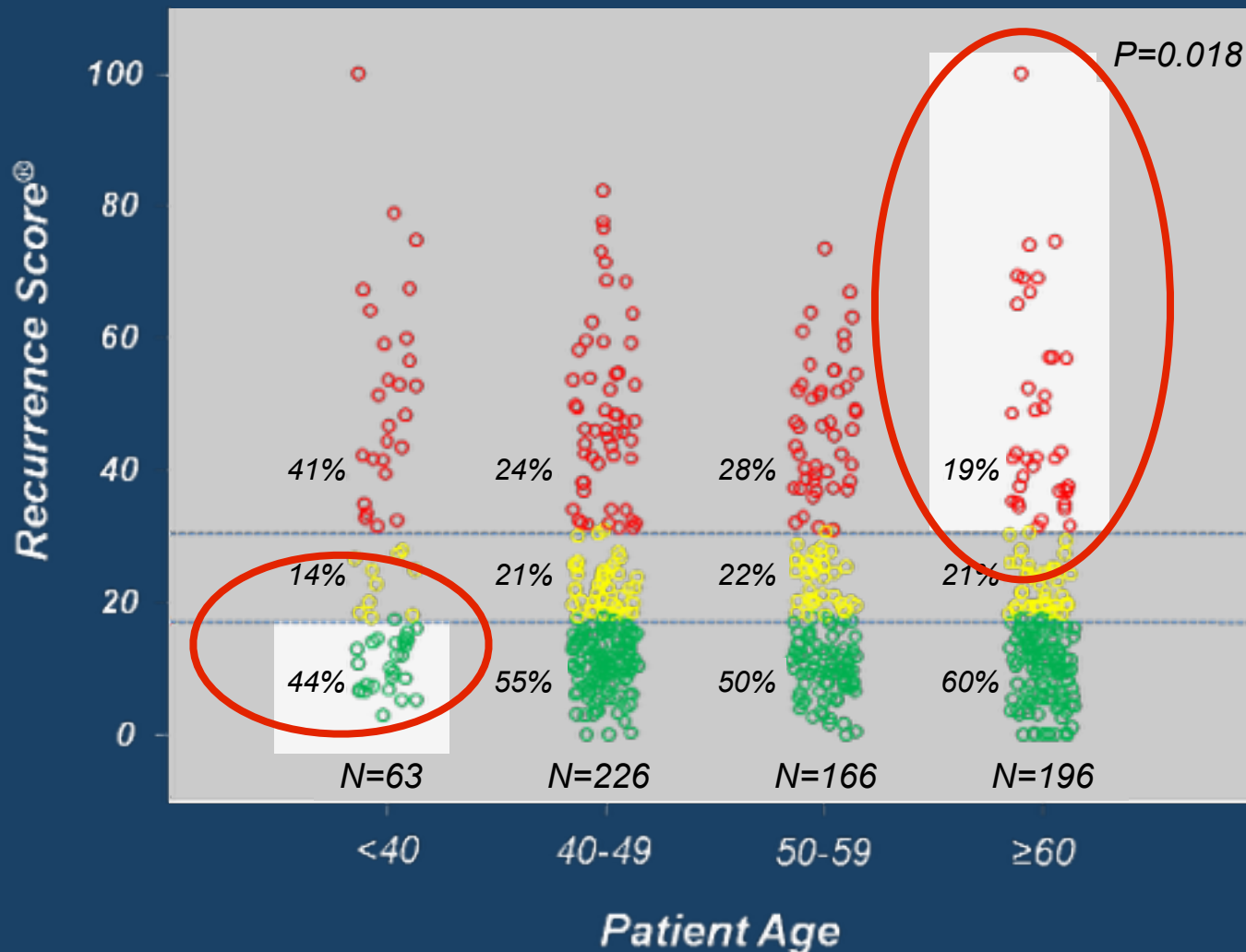
## **Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013**

A. Goldhirsch<sup>1\*</sup>, E. P. Winer<sup>2</sup>, A. S. Coates<sup>3</sup>, R. D. Gelber<sup>4</sup>, M. Piccart-Gebhart<sup>5</sup>, B. Thürlimann<sup>6</sup> & H.-J. Senn<sup>7</sup> Panel members<sup>†</sup>

<sup>1</sup>International Breast Cancer Study Group, Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>3</sup>International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>4</sup>International Breast Cancer Study Group Statistical Center, Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>5</sup>Internal Medicine/Oncology, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; <sup>6</sup>Breast Center, Kantonsspital St Gallen, St Gallen; <sup>7</sup>Tumor and Breast Center ZeTuP, St Gallen, Switzerland

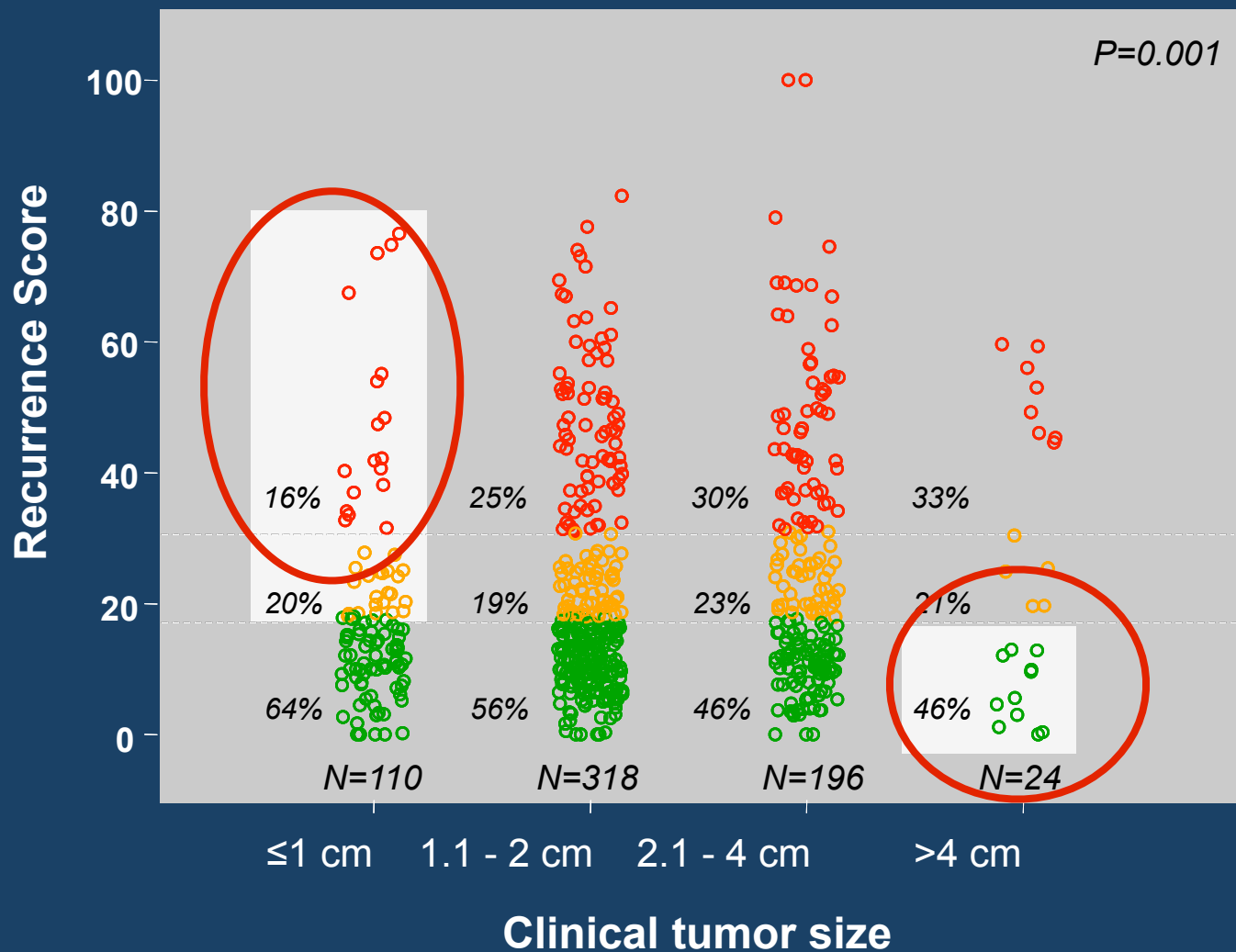
**4) Characterization of subtypes:** The majority of the Panel agreed that the characterization of Luminal A- like as distinct to Luminal-B like disease could be made using a combination of ER, PgR and Ki67, without requiring molecular diagnostics. But the panel stressed the need for standardization and the need for laboratories to participate in Quality Assurance programs. In particular, Ki67 measurement is not currently standardized among laboratories.

# Kor és a kiújulás összefüggése (NSABP-B20, Recurrence Score<sup>®</sup>)

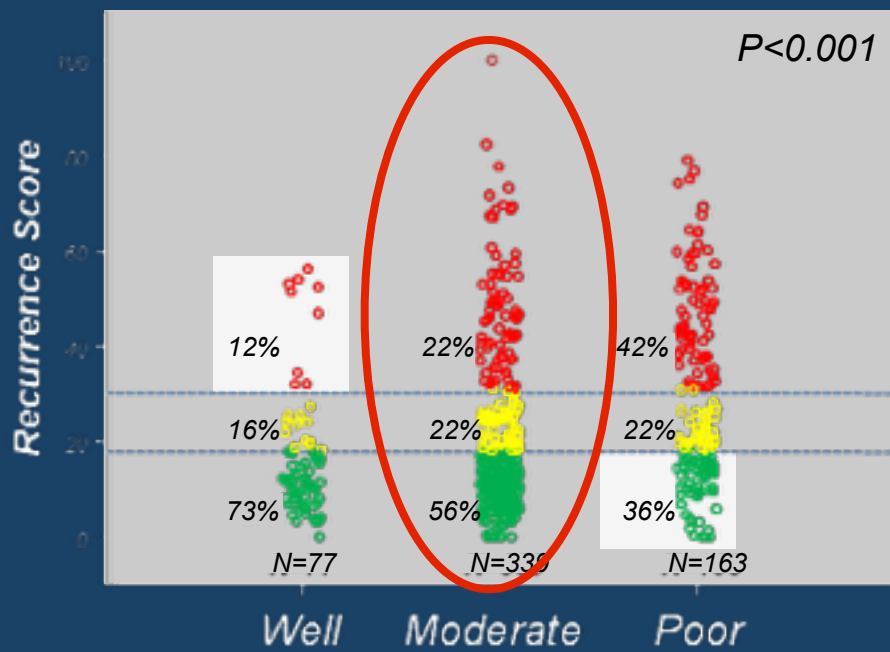




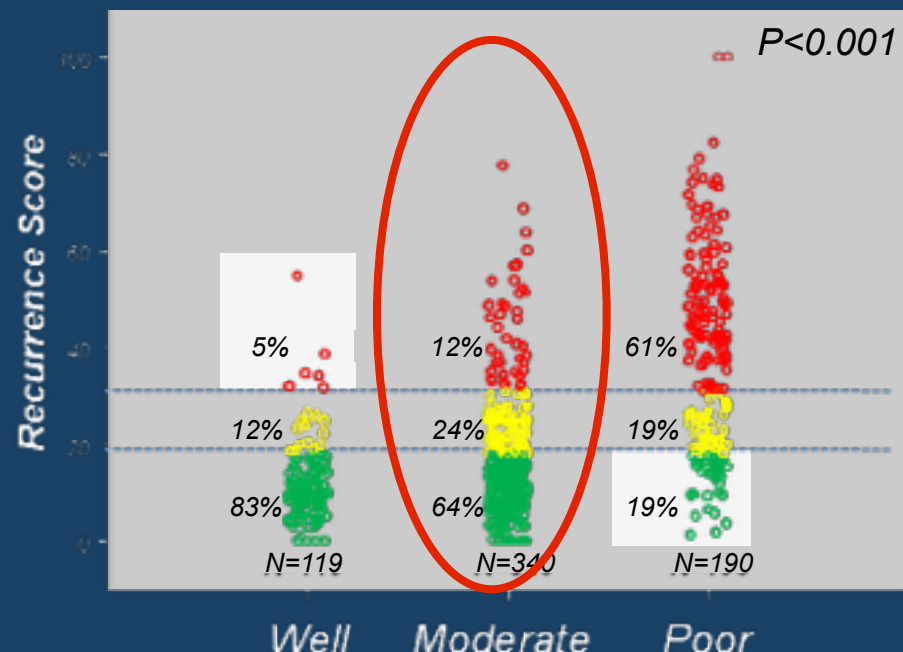
# Tumorméret és a kiújulás összefüggése (NSABP-B20, Recurrence Score®)



# Tumor differenciáltsága (helyi és központi) és a kiújulás összefüggése (NSABP-B20, Recurrence Score<sup>®</sup>)



**Tumor Grade  
(Trial site review)**



**Tumor Grade  
(Central review)**

# Gyakorlati szempontok a genetikai tesztek kiválasztása során

---

- Jól definiált betegcsoport, megfelelő validáltság – megbízható és széleskörű információ
- Szakmai ajánlás
- Költséghatékony használat
- Finanszírozott hozzáférhetőség
- Könnyű kezelés – rendelés
- Releváns, a terápiás döntést valóban segítő információ a riportból

# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintek

---

## **Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers**

Richard M. Simon, Soonmyung Paik, Daniel F. Hayes

The development of tumor biomarkers ready for clinical use is complex. We propose a refined system for biomarker study design, conduct, analysis, and evaluation that incorporates a hierarchal level of evidence scale for tumor marker studies, including those using archived specimens. Although fully prospective randomized clinical trials to evaluate the medical utility of a prognostic or predictive biomarker are the gold standard, such trials are costly, so we discuss more efficient indirect “prospective-retrospective” designs using archived specimens. In particular, we propose new guidelines that stipulate that 1) adequate amounts of archived tissue must be available from enough patients from a prospective trial (which for predictive factors should generally be a randomized design) for analyses to have adequate statistical power and for the patients included in the evaluation to be clearly representative of the patients in the trial; 2) the test should be analytically and preanalytically validated for use with archived tissue; 3) the plan for biomarker evaluation should be completely specified in writing before the performance of biomarker assays on archived tissue and should be focused on evaluation of a single completely defined classifier; and 4) the results from archived specimens should be validated using specimens from one or more similar, but separate, studies.

J Natl Cancer Inst 2009;101:1446–1452

# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintek

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective/observational	D Retrospective/observational
Clinical trial	PCT designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires PRCT	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated, and followed in PCT	Prospectively enrolled, treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up; patient data collected by retrospective chart review
Specimen collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analysis	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question  Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study  Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study  No focused analysis plan for marker question developed before doing assays
Validation	Result unlikely to be play of chance  Although preferred, validation not required	Result more likely to be play of chance than A but less likely than C  Requires one or more validation studies	Result very likely to be play of chance  Requires subsequent validation studies	Result very likely to be play of chance  Requires subsequent validation

# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintek

**Table 2. Revised determination of Levels of Evidence using elements of tumor marker studies\***

<b>Level of evidence</b>	<b>Category from Table 1</b>	<b>Validation studies available</b>
I	A	None required
<b>I</b>	<b>B</b>	<b>One or more with consistent results</b>
II	B	None or inconsistent results
II	C	2 or more with consistent results
III	C	None or 1 with consistent results or inconsistent results
IV-V	D	NAt

# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintjei

---

DOI: 10.1093/jnci/djz201 | **JNCI Journal of the National Cancer Institute** | Advance Access published July 5, 2012 | © 2012 Oxford University Press. All rights reserved.  
For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

REVIEW

---

## **Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review**

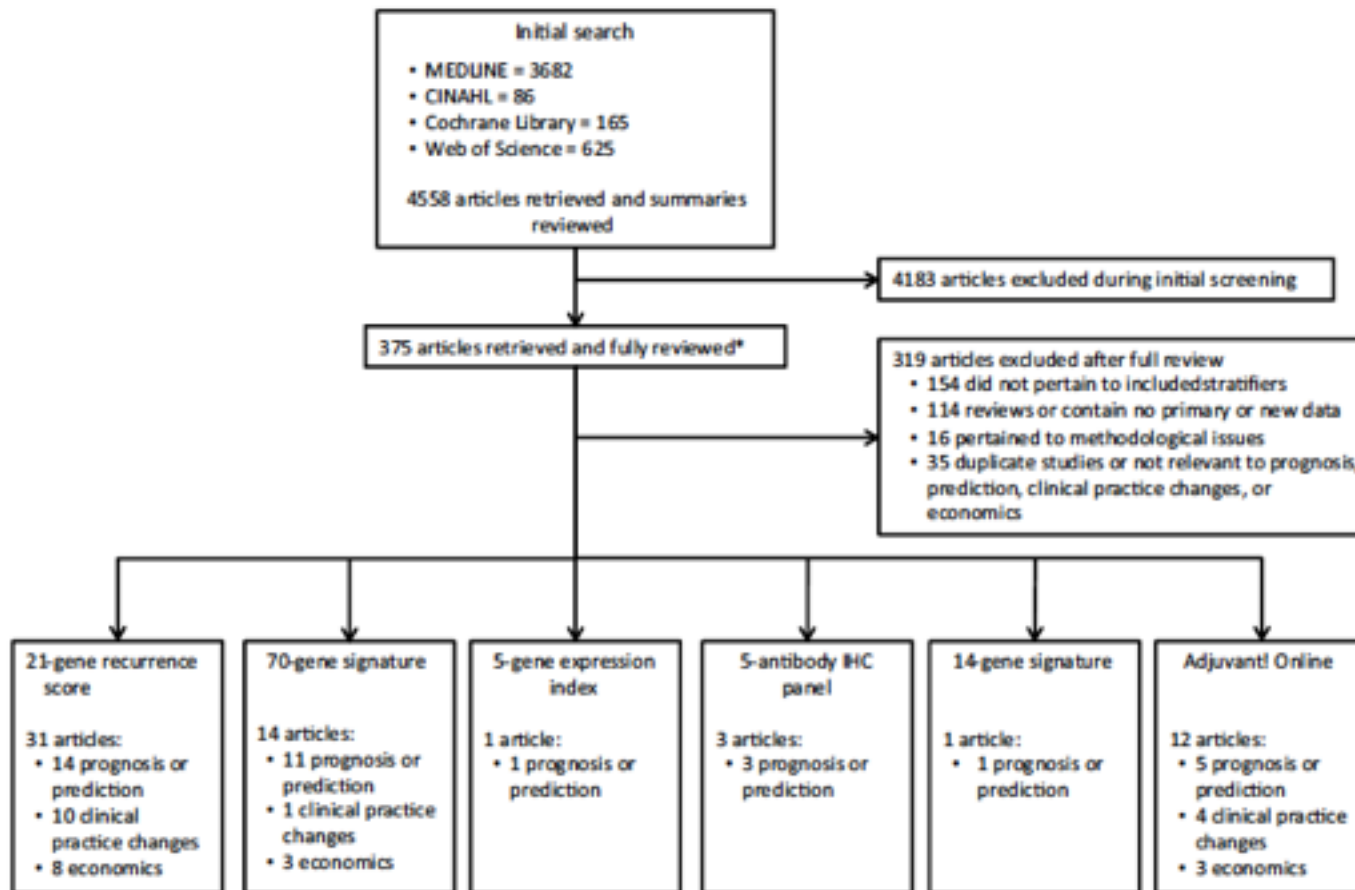
John Hornberger, Michael D. Alvarado, Rebecca Chien, Hialy R. Gutierrez, Tiffany M. Yu, William J. Gradishar

Manuscript received September 26, 2011; revised April 18, 2012; accepted May 02, 2012.

**Correspondence to:** John Hornberger, MD, MS, 3715 Haven Avenue, Suite 100, Menlo Park, CA 94025 (e-mail: ujch@stanford.edu).



# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintjei



**Figure 1.** Flow diagram of literature search and retrieval. An asterisk indicates that an article may assess more than one stratifier, and/or address several endpoints; sum of articles thus may not equal grand sum. CINAHL = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; IHC = immunohistochemistry.



# Genetikai vizsgálatok – evidencia szintjei

**Table 4.** Level-of-Evidence determination, by stratifier and type of outcome\*

Level-of-Evidence	Risk of distant recurrence	Risk of local recurrence	OS	Response to chemotherapy
I	21-gene recurrence score	NA	21-gene recurrence score	21-gene recurrence score
II	70-gene signature, 5-antibody IHC panel, Adjuvant! Online	21-gene recurrence score	70-gene signature, 5-antibody IHC panel, Adjuvant! Online	Adjuvant! Online
III	5-gene expression index, 14-gene signature	NA	14-gene signature	NA

\* Excluded studies that were Level IV and V by protocol. IHC = immunohistochemistry; NA = not applicable; OS = overall survival.

- PAM-50 ?

# Genetikai tesztek és a StGallen-i ajánlás (2013)

<b>In an endocrine-responsive* cohort (* i.e. any expression of ER and/or PgR):</b>	<b>% YES</b>	<b>% NO</b>	<b>% abstain</b>
• Does 21 gene RS predict Chemotherapy (ChT) response?	78.0	12.0	10.0
• Does PAM-50 predict ChT response?	29.5	40.9	29.5
• Does 70 gene signature predict ChT response?	25.0	54.2	20.8
• Does EPClin predict ChT response?	10.6	57.4	31.9
<b>In an endocrine-responsive cohort* (* i.e. any expression of ER and/or PgR), selection of patients who might forego</b>			
• 21 gene RS?	88.1	7.1	4.8
• PAM-50?	28.6	50.0	21.4
• 70 gene signature?	40.4	44.7	14.9
• EPClin?	21.7	50.0	28.3

# Genetikai vizsgálók – StGallen-i ajánlás (2013)

---

The Panel was strongly of the opinion that intrinsic subtypes, including those defined by the clinico-pathological surrogates, should influence whether or not chemotherapy was used, but not the choice of the cytotoxic regimen. After clinico-pathological assessment, a slim majority of the Panel was in favour of requesting a multi-gene assay in node-negative, ER-positive and HER2-negative cases. The Panel considered that only the 21-gene RS was predictive of chemotherapy responsiveness, though a substantial minority would also endorse PAM50 or the 70-gene signature for this purpose. This led to a recommendation that selection of patients who might forego chemotherapy could be based on the 21-gene RS, but the Panel did not offer majority endorsement for PAM50, the 70-gene signature or EPclin as yet established for this purpose.

# Költséghatékonyság

---

- Vizsgálja az elért életminőséget a fellépő ráfordítások függvényében
- Költséghatékony lehet egy eljárás (gyógyszer, technológia) ha az előző eljáráshoz képest jobb életminőséget nyújt,
  - alacsonyabb ráfordítással (költség kímélő)
  - azonos ráfordítással (költség semleges)
  - magasabb ráfordítással (költség hatékony) –  
nemzeti ökölszabály (dializált beteg éves költsége)

# NICE ajánlás

## 1 Recommendations

- 1.1 Oncotype DX is recommended as an option for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor positive (ER+), lymph node negative (LN-) and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) early breast cancer if:
- the person is assessed as being at intermediate risk and
  - information on the biological features of the cancer provided by Oncotype DX is likely to help in predicting the course of the disease and would therefore help when making the decision about prescribing chemotherapy and
  - the manufacturer provides Oncotype DX to NHS organisations according to the confidential arrangement agreed with NICE.
- 1.2 NICE encourages further data collection on the use of Oncotype DX in the NHS (see [section 7](#)).
- 1.3 MammaPrint, IHC4 and Mammostrat are only recommended for use in research in people with ER+, LN- and HER2- early breast cancer, to collect evidence about potentially important clinical outcomes and to determine the ability of the tests to predict the benefit of chemotherapy (see [section 7](#)). The tests are not recommended for general use in these people because of uncertainty about their overall clinical benefit and consequently their cost effectiveness.

# Boér et al - StGallen 2013 - Magyar költséghatékonysági adatok

---

## CONCLUSION

There was a wide range of Recurrence Score results in these tumors (11-49). Although based on a small patient series these data show that using *OncotypeDX*<sup>®</sup> is cost effective in patients with ER+, HER2-, early breast cancer patients in Hungary. Based on International guidelines recommendations <sup>1,2,3,4</sup>, highest level of evidence (1B<sup>12</sup>) among genomic tests and local cost effectiveness data *OncotypeDX*<sup>®</sup> has been submitted for reimbursement in Hungary for selected patient population.

- Költséghatékony technológia - Hazai viszonyok között költség semleges
- Finanszírozónak megéri - jobb életminőséget vásárol - azonos költségen (64% kemoterápia elhagyás)

# GYEMSZI értékelés

2013. 05. 27

I.1.9. Az új technológia elnevezése: **Oncotype DX** genetikai vizsgálat korai emlőrákban

**I.2. Az értékelés összegzése a befogadási kérelemre**

I.2.1. A kérelemben szereplő technológia – a kérelemben szereplő valamennyi új eszköz együttes alkalmazását tekintve a szükséges feltételekkel együtt – az E. Alap támogatásába történő befogadását a GYEMSZI TEI az értékelés eredménye alapján:

javasolja.

**javasolja, feltételekkel. x**

nem javasolja.

- Feltételek:
  - betegcsoport pontos rögzítése
  - a teszt árának újratárgyalása
  - semleges kasszahatás biztosítása



# Kanadai újságcikk

- Coree Hanczyknál korai, ER + emlőrákot diagnosztizáltak. A biztosító nem fizette ki az OncotypeDX vizsgálatát, amit magának finanszírozott meg.
- Coree Hanczyk ezáltal 10 000 kanadai Dolláros megtakarítást generált a biztosítójának
- Hazánkban ugyanez történik ma: a betegek generálnak megtakarítást a finanszírozónak...

## This test can spare women from chemo. But they can't get it here

By Liza Priest



Coree Hanczyk saved medicare about \$10,000 by getting her breast-cancer tumour tested in the U.S. to determine she didn't need chemotherapy. She had to pay for it herself. Her experience reflects a growing trend of personalized medicine - and the health-care system is falling behind



# Az OncotypeDX<sup>®</sup> teszt és a gyakorlati szempontok

---

- Jól definiált betegcsoport: újonnan diagnosztizált korai ER + emlőrák
- Megfelelő validáltság – megbízhatóság: LOE I
- Szakmai ajánlás – **ASCO, NCCN, ESMO, StGallen** guideline
- Költséghatékony használat – **NICE** és a **GYEMSZI** javasolja a használatát – jól meghatározott betegek körében
- Finanszírozott hozzáférhetőség – legközelebb Csehországban – Magyarországon még várat magára...
- Könnyű kezelés – rendelés (friss fagyasztott vs. paraffin)
- Releváns információ a riportból – prognosztikus és prediktív információ

Köszönöm szépen a figyelmet  
ne legyünk fogatlan oroszlánok!

---

