

Doporučený postup, jak hodnotit výsledky testů MammaPrint a BluePrint



Souhrn výsledků

Souhrn výsledků má sloužit jako doprovodný dokument k oficiálním výsledkům testů MammaPrint a BluePrint, který:

- Shrnuje aktuální a klinicky významné informace z prospektivních klinických studií testů MammaPrint a Blueprint
- Obsahuje kopii výsledků testování MammaPrint a Blueprint vašeho pacienta, vše v jednom dokumentu
- Poskytuje aktuální informace, které vám umožní dělat informovaná rozhodnutí o léčbě založená na důkazech
- Byl vytvořen na základě zpětné vazby z konzultací s lékaři a pacienty, aby vám usnadnil komunikaci s vaší pacientkou

Jak doporučený postup používat

Nový souhrn výsledků poskytuje všechny relevantní údaje v jednom praktickém dokumentu, který se používá společně se zprávou o výsledcích testů MammaPrint a Blueprint. Nyní obsahuje:

- Data úrovně 1A z kombinovaného hodnocení klinického a genomického rizika z průlomové studie MINDACT³
- Doplnkové informace pro pacientky s nízkým rizikem pozdní rekurence (20 let) podle testu MammaPrint na základě dat o 20letém přežití ve studii STO-3⁶
- Jednoduchá a stručná data o 5 a 10letém přežití představená v lehce čitelném formátu

Doporučený postup ukazuje následující příklady souhrnu výsledků testů MammaPrint a Blueprint:

- Nízké riziko podle testu MammaPrint, Luminální typ A podle testu Blueprint
- Nízké riziko pozdní rekurence (20 let) podle testu MammaPrint
- Vysoké riziko podle testu MammaPrint, Luminální typ B podle testu Blueprint

POZNÁMKA: Souhrn výsledků byl aktualizován o doplňkový obsah a nový design. Oficiální zpráva o výsledcích testů MammaPrint a Blueprint má stejné informace i vzhled a k její aktualizaci dojde v nejbližší době

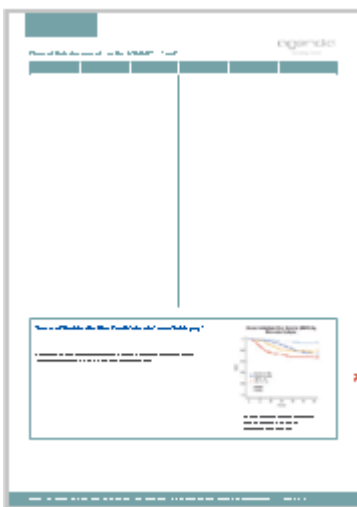
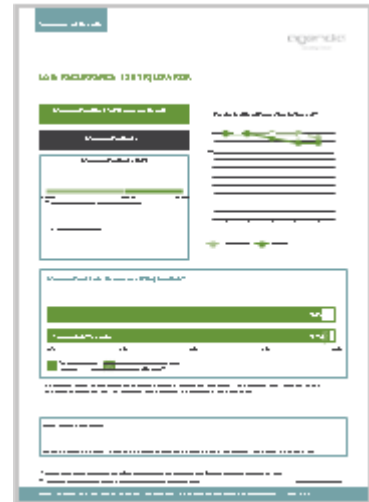
Informace v souhrnu výsledků slouží k obecnému informativnímu účelu. Nejsou součástí žádné oficiální diagnostické zprávy. Komentáře, informace o testech, vyloučení odpovědnosti a reference naleznete v jednotlivých zprávách z testů MammaPrint a Blueprint.

Přehled souhrnu výsledků

Podle specifických výsledků vaší pacientky sestává souhrn výsledků ze dvou nebo tří stránek:

Strana 1 – Podpůrná data z prospektivních klinických studií a souhrn výsledků testů MammaPrint a Blueprint vaší pacientky

- Personalizované výsledky pacientek z oficiální zprávy z testů MammaPrint a Blueprint:
 - **Nízké** nebo **vysoké** riziko recurence podle testu MammaPrint
 - MammaPrint index (MPI)
 - Molekulární subtyp podle testu Blueprint*
- Prognostická validační data testu MammaPrint na neléčených pacientkách (souhrn výsledků studie TRANSBIG)¹
- Data o klinickém přínosu testu MammaPrint od léčených pacientek (souhrn ze studie MINDACT)³

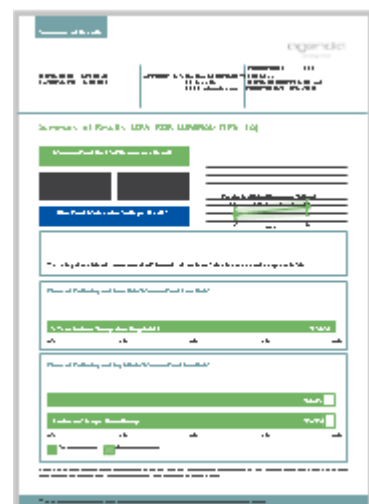


Strana 2 – Referenční tabulka hodnocení klinického rizika a molekulární subtypizace Blueprint*

- Opakování algoritmu klinického rizika (upravený Adjuvant!Online) použitý k hodnocení pacientek ve studii MINDACT³
- Informace o funkční molekulární subtypizaci testu Blueprint a míře patologické kompletní odpovědi při neoadjuvantní chemoterapii^{2,4,5}
- Může usnadnit diskuzi s pacientkou o výběru léčby

Strana 3 – Nízké riziko pozdní recurence (20 let)

- Pokud má pacientka $MPI > +0,355$ má **nízké riziko pozdní recurence (20 let) (LRLR)**
 - Tato podskupina pacientek má vynikající 20leté přežití při omezené nebo žádné hormonální terapii
- **V příslušných případech** se na třetí stranu přidá souhrn výsledků LRLR:
 - Data ze studie STO-3
 - 20leté výsledky pacientek s omezenou nebo žádnou hormonální terapií



***POZNÁMKA:** Molekulární subtypizace je zahrnuta pouze v případě, že byl objednan test Blueprint

Příklad:

Nízké riziko podle testu MammaPrint u luminálního typu A podle testu Blueprint

Strana 1 – Podpůrná data z prospektivních klinických studií a souhrn výsledků testů MammaPrint a Blueprint pro danou pacientku

1. ID pacientky, informace o tumoru

2. Souhrn výsledků jednotlivých testů

3. Prognostický výsledek testu MammaPrint

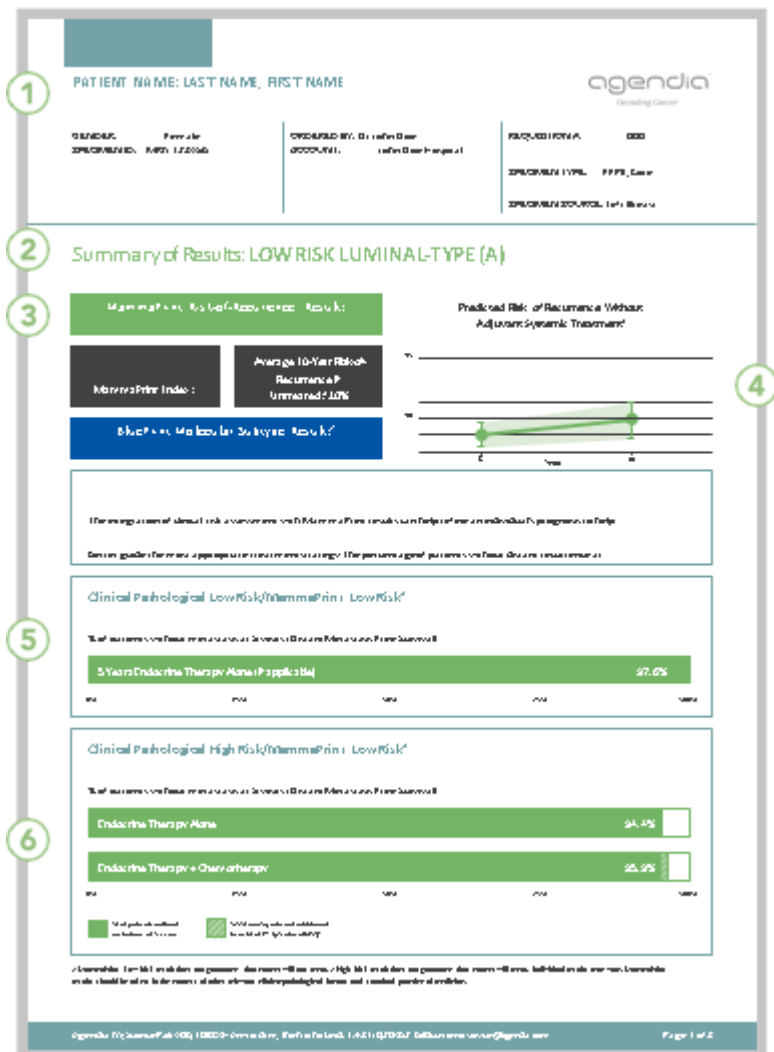
- Binární výsledek **nízkého rizika**
- Personalizovaný MammaPrint index (MPI)
- Průměrné riziko rekurence po 10 letech u neléčených pacientek s LNO (bez endokrinní terapie, bez chemoterapie)¹

- *Molekulární subtyp podle testu Blueprint je zahrnut pouze v případě, že je objednan*

4. Predikované riziko rekurence

Průměrné predikované riziko rekurence u pacientek s **nízkým rizikem** bez adjuvantní léčby:*

- 5 let: **5 %** (95%CI: 1 % - 9 %)
- 10 let: **10 %** (95% CI: 4 % - 15%)



Intervaly spolehlivosti jsou založeny na poznacích nezávislé studie TRANSBIG, která zahrnovala 302 neléčených pacientek¹

POZNÁMKA: Graf není přizpůsoben jednotlivým pacientkám

5. Nízké riziko podle klinických a patologických faktorů / Nízké riziko podle testu MammaPrint Shodná klasifikace

- Data ze studie MINDACT shrnula:
 - 97,6 %** pacientek žije bez metastáz (vyjádřeno jako přežití bez vzdálených metastáz (DMFS))
 - 5leté sledování pacientek léčených pouze endokrinní terapií

6. Vysoké riziko podle klinických a patologických faktorů / Nízké riziko podle testu MammaPrint Neshodná klasifikace

- Data ze studie MINDACT shrnula:
 - 94,4 %** DMFS pouze při endokrinní terapii
 - 95,9 %** DMFS při endokrinní terapii + chemoterapii


Data v bodech 5. a 6. se zakládají na 6 693 pacientkách z prospektivní klinické studie MINDACT.³

Strana 2 – Referenční tabulka hodnocení klinického rizika molekulární subtypizace podle testu Blueprint

7. Tabulka hodnocení klinického rizika

- Jak se uvádí v dodatku publikace MINDACT³
- Tabulka může pomoci určit výsledky klinického rizika pozorovaného ve studii MINDACT (tj. vysoké nebo nízké klinické riziko)
- Klasifikace klinického rizika ve studii MINDACT byla provedena s použitím upravené verze Adjuvant!Online (verze 8.0)³

Summary of Results



Clinical Risk Assessment in the MINDACT Trial³

| ER status | HER2 status | Grade | Nodal status | Tumor Size | Clinical Risk in MINDACT |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------------------|------------|--------------------------|
| ER positive | HER2 negative | Well differentiated (Grade 1) | Node-negative | ≤ 0cm | Low |
| | | | 1-4 positive nodes | ≤ 0cm | High |
| | | Moderately differentiated (Grade 2) | Node-negative | ≤ 0cm | Low |
| | | | 1-4 positive nodes | ≤ 1-6cm | High |
| | | Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| ER positive | HER2 positive | Well differentiated (Grade 1 / Grade 2) | Node-negative | ≤ 0cm | Low |
| | | | 1-4 positive nodes | ≤ 1-6cm | High |
| | | Moderately differentiated (Grade 2 / Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| | | Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| ER negative | HER2 negative | Well differentiated (Grade 1) | Node-negative | ≤ 0cm | Low |
| | | | 1-4 positive nodes | ≤ 1-6cm | High |
| | | Moderately differentiated (Grade 2 / Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| | | Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| ER negative | HER2 positive | Well differentiated (Grade 1 / Grade 2) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| | | Moderately differentiated (Grade 2 / Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| | | Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3) | Node-negative | ≤ 1-6cm | High |
| | | | 1-4 positive nodes | Any size | High |
| Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3) | Any | Any size | High | | |

Survival Stratified by Blueprint Molecular Tumor Subtyping³

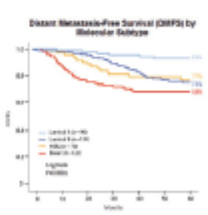
Breast cancer is a heterogeneous disease and the grouping of breast cancers into distinct clinically-relevant subtypes enables more informed treatment decision-making.

Blueprint is a functional molecular subtyping assay that classifies breast cancer into three distinct subtypes: Luminal-type, HER2-type and Basal-type by determining the mRNA levels of 98 genes that best discriminate among the following molecular subtypes.^{3,4,5}

Genes: *ESR1*, *ESR2*, *ESR3*, *ESR4*, *ESR5*, *ESR6*, *ESR7*, *ESR8*, *ESR9*, *ESR10*, *ESR11*, *ESR12*, *ESR13*, *ESR14*, *ESR15*, *ESR16*, *ESR17*, *ESR18*, *ESR19*, *ESR20*, *ESR21*, *ESR22*, *ESR23*, *ESR24*, *ESR25*, *ESR26*, *ESR27*, *ESR28*, *ESR29*, *ESR30*, *ESR31*, *ESR32*, *ESR33*, *ESR34*, *ESR35*, *ESR36*, *ESR37*, *ESR38*, *ESR39*, *ESR40*, *ESR41*, *ESR42*, *ESR43*, *ESR44*, *ESR45*, *ESR46*, *ESR47*, *ESR48*, *ESR49*, *ESR50*, *ESR51*, *ESR52*, *ESR53*, *ESR54*, *ESR55*, *ESR56*, *ESR57*, *ESR58*, *ESR59*, *ESR60*, *ESR61*, *ESR62*, *ESR63*, *ESR64*, *ESR65*, *ESR66*, *ESR67*, *ESR68*, *ESR69*, *ESR70*, *ESR71*, *ESR72*, *ESR73*, *ESR74*, *ESR75*, *ESR76*, *ESR77*, *ESR78*, *ESR79*, *ESR80*, *ESR81*, *ESR82*, *ESR83*, *ESR84*, *ESR85*, *ESR86*, *ESR87*, *ESR88*, *ESR89*, *ESR90*, *ESR91*, *ESR92*, *ESR93*, *ESR94*, *ESR95*, *ESR96*, *ESR97*, *ESR98*.

Genes: *ESR1*, *ESR2*, *ESR3*, *ESR4*, *ESR5*, *ESR6*, *ESR7*, *ESR8*, *ESR9*, *ESR10*, *ESR11*, *ESR12*, *ESR13*, *ESR14*, *ESR15*, *ESR16*, *ESR17*, *ESR18*, *ESR19*, *ESR20*, *ESR21*, *ESR22*, *ESR23*, *ESR24*, *ESR25*, *ESR26*, *ESR27*, *ESR28*, *ESR29*, *ESR30*, *ESR31*, *ESR32*, *ESR33*, *ESR34*, *ESR35*, *ESR36*, *ESR37*, *ESR38*, *ESR39*, *ESR40*, *ESR41*, *ESR42*, *ESR43*, *ESR44*, *ESR45*, *ESR46*, *ESR47*, *ESR48*, *ESR49*, *ESR50*, *ESR51*, *ESR52*, *ESR53*, *ESR54*, *ESR55*, *ESR56*, *ESR57*, *ESR58*, *ESR59*, *ESR60*, *ESR61*, *ESR62*, *ESR63*, *ESR64*, *ESR65*, *ESR66*, *ESR67*, *ESR68*, *ESR69*, *ESR70*, *ESR71*, *ESR72*, *ESR73*, *ESR74*, *ESR75*, *ESR76*, *ESR77*, *ESR78*, *ESR79*, *ESR80*, *ESR81*, *ESR82*, *ESR83*, *ESR84*, *ESR85*, *ESR86*, *ESR87*, *ESR88*, *ESR89*, *ESR90*, *ESR91*, *ESR92*, *ESR93*, *ESR94*, *ESR95*, *ESR96*, *ESR97*, *ESR98*.

| Subtype | Chemotherapy Recommendation |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|
| Low Risk Luminal-type (L) | Low (based on pathologic complete response (pCR) 50%) |
| High Risk Luminal-type (H) | To prevent pCR compared to Low risk (10% vs 0%) |
| HER2-type | pCR 47% |
| Basal-type | pCR 37% |



Disease-Free Survival (DFS) by Molecular Subtype

Survival rates according to stratification by Blueprint and MammaPrint after neoadjuvant chemotherapy.

8. Výsledky molekulární subtypizace Blueprint

- Výsledky senzitivity na adjuvantní chemoterapii na základě molekulárního subtypu (vyjádřeného jako míra patologické kompletní odpovědi)*
- Zahrnuje křivku výsledků 5letého DMFS na základě molekulárního subtypu

| Molekulární subtyp | 5leté DMFS |
|--------------------|------------|
| Luminální A | 93 % |
| Luminální B | 74 % |
| HER2 | 77 % |
| Bazální | 68 % |

***POZNÁMKA:** Graf není personalizován pro jednotlivé pacientky

Výsledky v bodě 8 se zakládají na klinické studii testu Blueprint, která zahrnovala 437 pacientek²

Strana 3 – Nízké riziko pozdní rekurence (20 let) podle testu MammaPrint

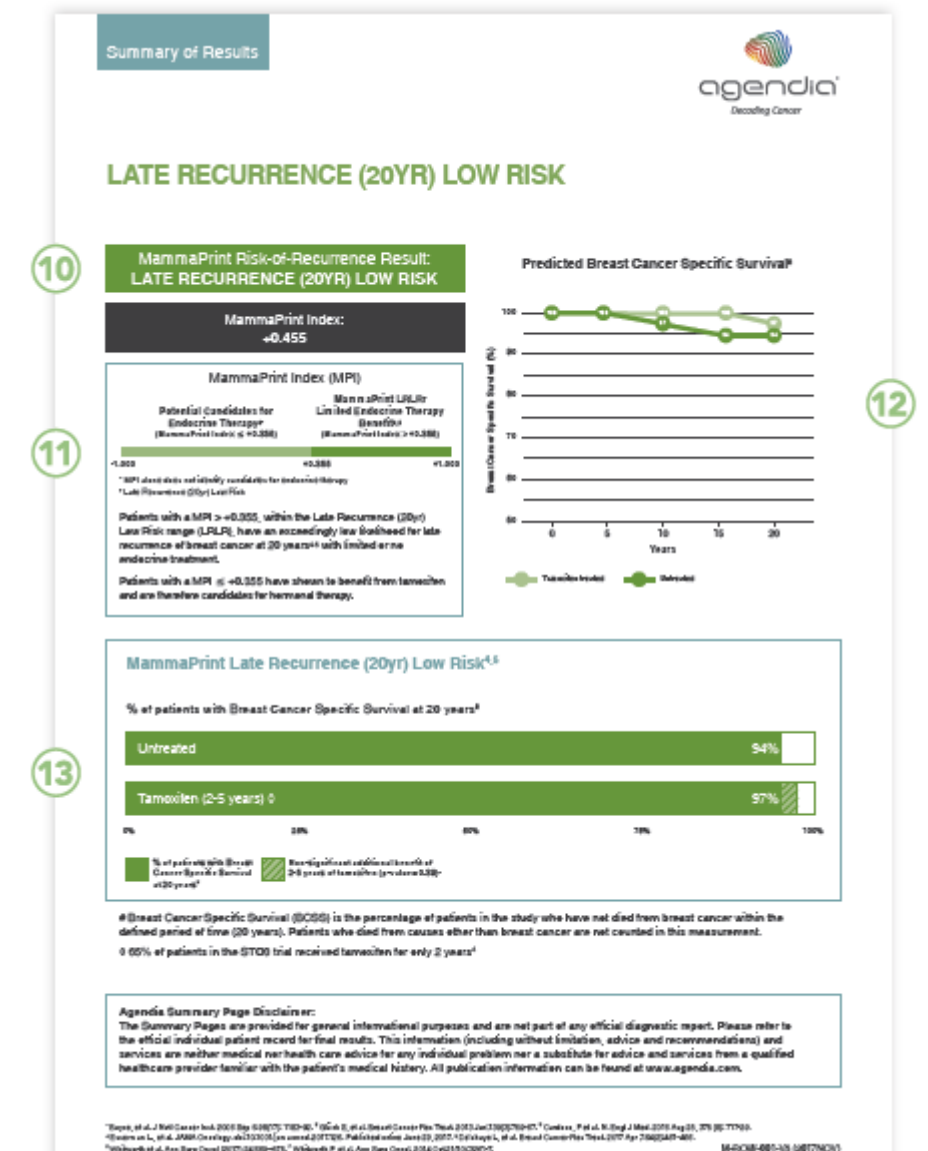
Výsledky nízkého rizika pozdní rekurence (20 let) se poskytují pouze, pokud má pacientka MammaPrint index (MPI) > +0,355

10. Souhrn výsledků jednotlivých testů

11. Prognostický výsledek testu MammaPrint

Nízké riziko pozdní rekurence (20 let) (LRLR)

- Podskupina pacientek s nízkým rizikem má vynikající přežití po 20 letech s omezenou* nebo žádnou endokrinní terapií⁷
- Pacientky s MPI > 0,355 =



výsledek nízkého rizika pozdní rekurence (20 let), mohou vynechat nebo omezit endokrinní terapii*

12. Křivka přežití shrnující výsledky analýzy ze studie STO-3

- % patientek, které nezemřely na karcinom prsu (BCSS až po 20letém sledování)
- Výsledky na základě BCSS patientek neléčených nebo léčených tamoxifenem:

| | 10leté BCSS | 20leté BCSS |
|---------------------|--------------------|--------------------|
| Neléčené | 97 % | 94 % |
| Léčené tamoxifenem* | 100 % | 97 %** |

*65 % patientek podstoupilo pouze 2 roky adjuvantní terapie tamoxifenem, což poukazuje na vynikající výsledky přežití s omezenou endokrinní terapií

13. Specifické přežití karcinomu prsu (BCSS)

- Ve stručném formátu ukazuje některé informace z bodu 12 u % patientek s BCSS po 20letém sledování

Nevýznamný benefit rozšířené terapie tamoxifenem u patientek s LRLR podle testu MammaPrint po 20 letech (p = 0,39**)

U **26 % patientek s nízkým rizikem podle testu MammaPrint** bylo zjištěno **LRLR⁶**

Výsledky v bodech 12 a 13 se zakládají na dvou klinických studiích:

- Klasifikace LRLR podle testu MammaPrint je validována u žen všech věkových kategorií na základě tří různých kohort pacientů (NKI295, Transbig a RASTER)⁷
- Sekundární analýza 652 patientek po menopauze s LN0 karcinomem prsu původně registrovaných ve studii Stockholm tamoxifen (STO-3) mezi lety 1976 – 1966

Příklad:

Vysoké riziko podle testu MammaPrint a Luminální typ B podle testu Blueprint

Strana 1 – Podpůrná data z prospektivních studií a souhrn výsledků testů MammaPrint a Blueprint pro danou pacientku

1. Identifikace pacientky a informace o pacientce

2. Souhrn výsledků jednotlivých testů

3. Prognostický výsledek testu MammaPrint

- Binární výsledek **vysokého rizika**
- Personalizovaný MammaPrint index (MPI)
- Průměrné 10leté riziko recurence u neléčených LNO patientek (bez endokrinní terapie, bez chemoterapie)³
- *Výsledek molekulárního subtypu podle Blueprint obsahuje pouze, pokud byl test objednáán*

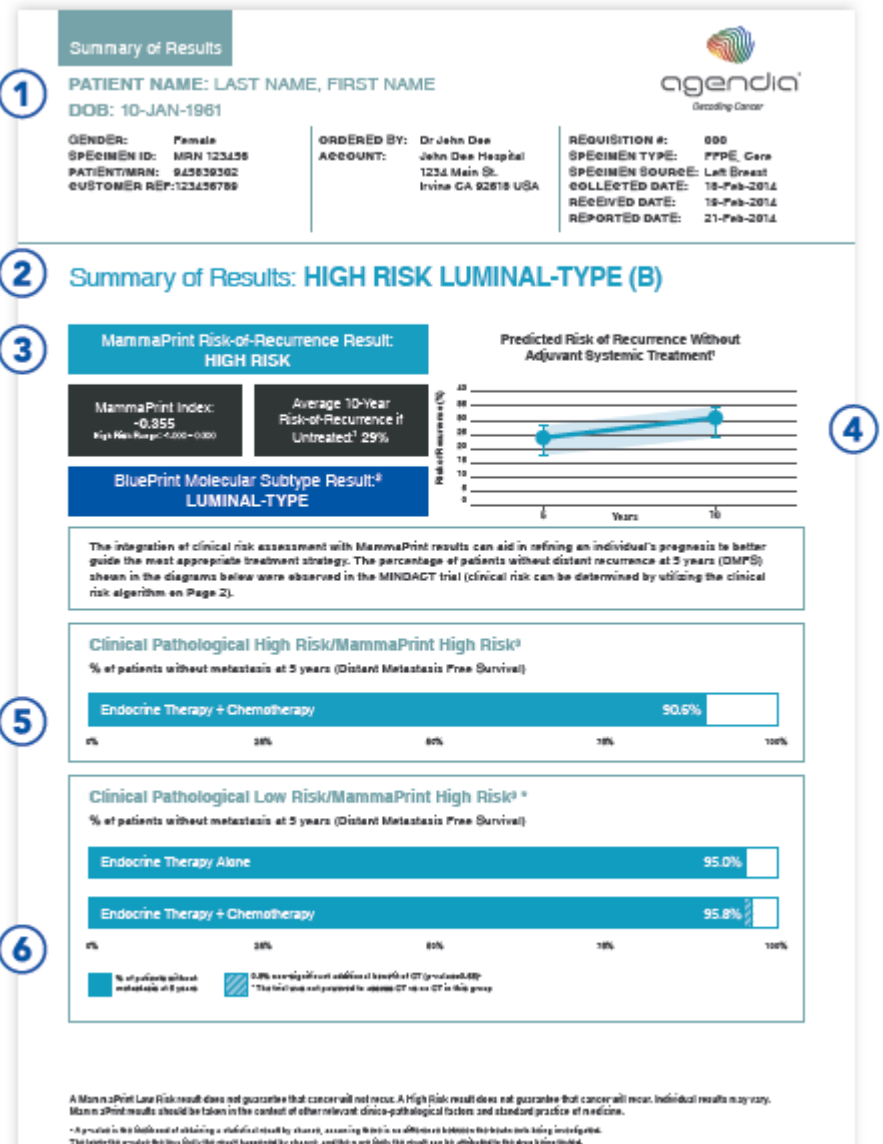
4. Predikované riziko recurence

Predikované průměrné riziko recurence patientek s **vysokým rizikem** bez adjuvantní terapie:*

- 5leté riziko: **22%** (95% CI: 16 % - 28 %)
- 10leté riziko: **29 %** (95% CI: 22 % - 35%)

Intervaly spolehlivosti jsou založeny na poznatcích nezávislé studie TRANSBIG, která zahrnovala 302 neléčených patientek¹

***POZNÁMKA:** Graf není personalizován pro jednotlivé patientky



5. Vysoké riziko podle klinických a patologických faktorů / vysoké riziko podle testu MammaPrint

Shodná klasifikace

- Souhrn dat ze studie MINDACT:
 - 90,6 % pacientek žije bez metastáz (vyjádřeno jako přežití bez vzdálených metastáz (DMFS))
 - 5leté sledování pacientek léčených endokrinní terapií + chemoterapií

6. Nízké riziko podle klinických a patologických faktorů / Vysoké riziko podle testu MammaPrint

Neshodná klasifikace

- Souhrn výsledků studie MINDACT:
 - 95% DMFS při samotné endokrinní terapii
 - 95,8% DMFS při endokrinní terapii + chemoterapii
 - Podle studie MINDACT neexistuje při 5letém sledování statisticky významný přínos chemoterapie k DMFS u pacientek s nízkým klinickým rizikem/vysokým rizikem podle testu MammaPrint

POZNÁMKA: Strana 2 – Referenční stránka, která poskytuje informace o hodnocení klinických faktorů rizika a molekulární subtypizace (není ukázána), je stejná jako souhrn výsledků nízkého rizika podle testu MammaPrint a Luminálního typu A podle testu BluePrint

Výsledky v bodech 5 a 6 se zakládají na prospektivní klinické studii MINDACT, která zahrnovala 6 693 pacientek²

Popis klinických studií

¹ TRANSBIG

Retrospektivní studie nezávislého konsorcia v 5 evropských centrech zahrnující pacientky mladší 61 let při diagnóze s karcinomem prsu s negativními lymfatickými uzlinami (LN0), velikostí tumoru T1-T2 (≤ 5 cm), ER+/-, které nepodstoupily žádnou adjuvantní systematickou léčbu (endokrinní terapii nebo chemoterapii), n=302, medián sledování 13,6 let. Pacientky byly rozděleny do skupiny s vysokým nebo nízkým rizikem na základě klasifikace podle genového podpisu a klasifikace klinického rizika. Studie validovala použití 70genového podpisu.

² GLUCK a kol., 2013

Retrospektivní studie zahrnující 437 pacientek (ve věku 26-79 let) ze 4 neoadjuvantních studií provedených ve Spojených státech s ER+/PR+, HER2+ karcinomem prsu podstupujících neoadjuvantní chemoterapii. Za výsledky se považovala odpověď na neoadjuvantní chemoterapii vyjádřená jako pCR podle definic použitých v původních klinických studiích. Dlouhodobé výsledky byly stanoveny jako míra 5letého DMFS. Odpověď na neoadjuvantní chemoterapii a dlouhodobé výsledky byly analyzovány také u pacientek léčených i neléčených trastuzumabem v rámci terapie cílené na HER2.

³ MINDACT

Prospektivní randomizovaná kontrolní studie fáze 3, 112 center v 9 evropských zemích zahrnující pacientky ve věku <18-70 let, s +/- lymfatickými uzlinami (LN0-3), s velikostí tumoru T1-T2 a operabilními tumory velikosti T3, ER+/-, HER2+/- karcinomem prsu, n=6693. Primárním cílem bylo přežití bez vzdálených metastáz (DMFS, míra bez události po 5 letech). Mezi sekundární cíle patřilo procento pacientů podstupující chemoterapii podle klinického versus genomického rizika, přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS).

Přežití bez nemoci – definované jako doba do první progresse nemoci (lokoregionální, vzdálený relaps, ipsilaterální nebo kontralaterální invazivní karcinom prsu, duktální karcinom in situ nebo invazivní druhý primární karcinom) nebo smrt z jakékoliv příčiny. Celkové přežití – definované jako doba do smrti z jakékoliv příčiny.

⁶ STO-3

Sekundární analýza randomizované kontrolní studie Stockholm tamoxifen (STO-3) tamoxifenu vs. bez použití systematické terapie s více než 20letým sledováním provedená ve Stockholmu ve Švédsku zahrnovala 1780 žen po menopauze s klinicky zjištěnými tumory ≤ 3 cm a negativními uzlinami, které podstoupily mastektomii nebo lumpektomii a radioterapii mezi lety 1976 – 1990. Pacientky byly randomizovány do skupiny s dvouletou adjuvantní léčbou tamoxifenem (40 mg denně) nebo do skupiny bez adjuvantní léčby. Pacientky, u kterých po dvou letech léčby tamoxifenem nedošlo k rekurenci, byly randomizovány do skupiny dalších tří let léčby tamoxifenem nebo do

skupiny bez další terapie. V retrospektivní analýze byl stanoven indolentní práh (nízké riziko pozdní rekurence (20 let)), nad kterým se po 15 letech nevyskytla žádná úmrtí v důsledku karcinomu prsu bez systematické léčby.

Reference

1. Buyse M, et al. J Natl Cancer Inst (2006) 98(17):1183-1192
2. Glück S, et al. Breast Cancer Res Treat (2013) 139(3):759-767
3. Cardoso F, et al. N. Engl J Med (2016) 375(8):717-729
4. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol (2017) 24(3):669–675
5. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol (2014) 21(10):3261-3267
6. Esserman L, et al. JAMA Oncology (2017) 3(11) :1503-1510
7. Delahaye L, et al. Breast Cancer Res Treat (2017) 164(2):461-466