

PROGETTO

BIOPSIA LIQUIDA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA METASTATICO ER+ / HER2-

DOCUMENTO DI CONSENSO E RACCOMANDAZIONE

Elaborato dalla Cabina di Regia Nazionale del progetto

Con il patrocinio di:



COORDINATORE SCIENTIFICO

- **Carmine Pinto**
(IRCCS - AUSL Reggio Emilia)

COMPONENTI DEL PANEL

- **Mattia Altini**
(Regione Emilia-Romagna)
- **Alberto Bortolami**
(Regione Veneto)
- **Rossana Berardi**
(Università Politecnica delle Marche, AOU Marche Ancona)
- **Adriana Bonifacino**
(Fondazione IncontraDonna)
- **Lucia Del Mastro**
(IRCCS San Martino Genova)
- **Sabino De Placido**
(AOU Federico II Napoli)
- **Claudio Jommi**
(Università Piemonte Orientale)
- **Paolo Marchetti**
(IRCCS IDI Roma)
- **Umberto Malapelle**
(AOU Federico II Napoli)
- **Nicola Normanno**
(IRCCS IRST Amadori Meldola)
- **Marcello Pani**
(IRCCS Gemelli Roma)
- **Loredana Pau**
(Europa Donna Italia A.P.S.)
- **Giancarlo Pruneri**
(IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano)
- **Paolo Sciattella**
(Università Tor Vergata Roma)

COORDINAMENTO ORGANIZZATIVO

- **Massimo Medaglia**
(Dephaforum S.r.l.)
- **Maria Cristina Carena**
(Dephaforum S.r.l.)

OVERVIEW: TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO ER+/HER2- E FOCUS SU ELACESTRANT

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. “I Numeri del cancro in Italia” (AIOM 2023) (1) indicano una prevalenza di 834.200 casi di carcinoma della mammella ed una incidenza di 55.900 casi; la mortalità è pari a circa 15.500 decessi/anno. Secondo il documento, le donne con carcinoma mammario metastatico sono circa 37.000, sebbene un recente articolo di Mangone L. et al. (2) riporti un numero superiore a 50.000. Di queste, circa il 70% sono positive a recettori ormonali e negative per il recettore HER2 (ER+/HER2-). Nell’ultimo decennio i progressi nel trattamento della patologia metastatica sono stati numerosi in termini di vite salvate. A questo risultato hanno contribuito da un lato i progressi raggiunti nell’ambito dei percorsi di cura, grazie all’istituzione delle Breast Unit con la definizione di un approccio multidisciplinare di valutazione per singolo caso, dall’altro l’innovazione tecnologica e la crescente disponibilità di terapie innovative.

Gli inibitori delle cicline (CDK4/6i) costituiscono lo standard di cura di prima linea nel trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER+ HER-. Alla comparsa di progressione di malattia, sono possibili differenti opzioni di trattamento di seconda linea, come evidenziato dalle linee guida ESMO ed AIOM. Le linee guida raccomandano che le decisioni sul trattamento di seconda linea siano supportate anche dall’analisi molecolare, in quanto alcune opzioni terapeutiche si sono dimostrate efficaci nell’assicurare un maggiore beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia (*Progression Free*

Survival, PFS) in sottogruppi di pazienti trattati con agenti mirati, individuati mediante analisi dei biomarcatori, rispetto a farmaci che non utilizzano tali criteri di selezione.

Una mutazione target di nuovi farmaci è quella attivante il gene *Estrogen Receptor 1* (ESR1).

La biopsia liquida, ovvero l’analisi del DNA tumorale circolante, rappresenta l’approccio più efficiente per individuare eventuali mutazioni di ESR1. L’analisi dei biomarcatori su biopsia liquida è essenziale per garantire che vengano identificati i pazienti con maggiori probabilità di rispondere a trattamenti mirati, supportandone quindi l’appropriatezza prescrittiva. Le mutazioni di ESR1 sono presenti in un’elevata percentuale (30-40%) di pazienti con carcinoma mammario avanzato, dopo i trattamenti di prima linea con inibitori delle aromatasi associati ad inibitori delle cicline.

I SERD (*Selective Estrogen Receptor Degradar*) sono una nuova classe di farmaci introdotti nel trattamento del carcinoma mammario metastatico positivo ai recettori degli estrogeni e resistente ad altre terapie ormonali. Elacestrant (Orsedu®) è il primo di questa classe di farmaci, indicato in monoterapia orale quale trattamento di donne in postmenopausa, e di uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER+ HER2- con una mutazione attivante del gene *Estrogen Receptor 1* (ESR1), che mostrano progressione della malattia in seguito ad almeno una linea di terapia endocrina comprendente un inibitore CDK4/6. Attualmente (2024) elacestrant

è autorizzato sia da FDA (Food and Drug Administration) negli Stati Uniti che da EMA (European Medicine Agency) in Europa. In Italia l'accesso al farmaco è possibile tramite un percorso di uso compassionevole, in attesa di valutazione da parte di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ai fini della rimborsabilità per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (EMA) (3) recita: *“I pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato ER-positivo e HER2-negativo devono essere selezionati per essere trattati con ORSERDU (elacestrant) sulla base della presenza di una mutazione attivante di ESR1 in campioni di plasma, utilizzando un dispositivo diagnostico in vitro (IVD) a marchio CE con la corrispondente finalità prevista. In caso di indisponibilità dell'IVD a marchio CE, la presenza di una mutazione attivante di ESR1 nei campioni di*

plasma deve essere valutata tramite un test alternativo validato”.

In Italia, AIFA approva la rimborsabilità in ambito SSN di un medicinale, ma non ha potere regolatorio sulla rimborsabilità dell'eventuale test diagnostico necessario per selezionare i pazienti. In tale contesto, è importante che l'analisi delle mutazioni ESR1 in biopsia liquida sia disponibile sull'intero territorio nazionale, diventando un test diagnostico facilmente accessibile nelle strutture sanitarie, affinché l'oncologo possa definire la migliore strategia terapeutica, consentendo a tutte i pazienti eleggibili di usufruire del trattamento con farmaci aventi come target tale mutazione.

Il presente documento illustra alcune raccomandazioni prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare di esperti affinché tale obiettivo possa essere raggiunto.

CONSIDERAZIONI DEL PANEL

- Elacestrant rappresenta il primo farmaco della nuova classe farmacologica SERD, che ha mostrato un'attività clinica in pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico ER+/HER2-, in progressione dopo precedenti terapie endocrine e che presentano mutazioni ESR1.
- L'efficacia di elacestrant è stata valutata nello studio registrativo EMERALD (NCT03778931) (4): uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III che ha arruolato 478 donne in postmenopausa e uomini con carcinoma mammario avanzato o metastatico ER+/HER2-, di cui 228 presentavano mutazioni ESR1. I pazienti dovevano presentare una progressione della malattia a una o due linee precedenti di terapia endocrina, inclusa una linea contenente un inibitore di CDK4/6 e potevano aver ricevuto fino a una linea precedente di chemioterapia nel contesto avanzato o metastatico. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere elacestrant per via orale una volta al giorno o una terapia endocrina che includeva fulvestrant o un inibitore dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo o exemestane), che costituiscono lo standard di trattamento (*standard of care*, SoC). Sebbene lo studio abbia dimostrato efficacia in tutta la popolazione trattata, il medicinale è autorizzato esclusivamente per la popolazione ESR1 mutata, che presenta dati migliori di sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS): 3,8 mesi per elacestrant rispetto a 1,9 mesi per SoC (HR 0,55). I dati di PFS risultano ulteriormente vantaggiosi per specifiche sottopopolazioni; una lunga durata di trattamento con inibitori di CDK4/6 nei pazienti che presentano mutazioni ESR1 è un fattore predittivo alla risposta al farmaco, infatti in pazienti con più di 12 mesi di precedente esposizione agli inibitori CDK4/6, la PFS con elacestrant è stata di 8,6 mesi rispetto a 2 mesi con lo standard di cura, con una riduzione del 59% del rischio di progressione della malattia o di morte (HR 0,49).
- Elacestrant risulta facilmente maneggevole in quanto ben tollerato, coerentemente ad altre terapie endocrine, con effetti collaterali contenuti, principalmente a livello gastrointestinale. Il medicinale, nell'indicazione terapeutica ad oggi approvata da FDA e EMA, migliora l'offerta terapeutica nel sottogruppo di pazienti con mutazioni ESR1, che hanno presentato una progressione dopo terapie precedenti per la malattia metastatica e per le quali le attuali terapie offrono risultati non ancora ottimali, sia in termini di efficacia che di tossicità. Il trattamento con elacestrant, oltre all'ottimo profilo di sicurezza, è semplificato dalla via di somministrazione orale.
- Nell'algoritmo terapeutico delle Linee Guida ESMO del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER+/HER2- (5), elacestrant è inquadrato in conformità alle informazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) autorizzate da EMA, quale trattamento di pazienti con una mutazione attivante di ESR1, che mostrano progressione della malattia in seguito ad almeno una linea di terapia endocrina comprendente un inibitore di CDK4/6. Secondo la ESMO *Scale for Clinical Actionability of*

molecular Targets (ESCAT), la mutazione ESR1 rientra nei criteri ESCAT1-A (Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato un miglioramento clinico significativo dell'endpoint di sopravvivenza nei pazienti che presentano l'alterazione molecolare, trattati con il farmaco in studio).

- Il numero potenziale di pazienti/anno da testare si assesta su 7.800 circa (pazienti che iniziano una 2° o 3° linea, da analisi IQVIA). Nella pratica clinica, tale numero

potrebbe essere inferiore nella fase iniziale di selezione dei pazienti, successiva all'avvenuta rimborsabilità del farmaco, ma in crescita tendenziale.

- Il numero potenziale di pazienti/anno suscettibili di trattamento con elacestrant è di circa 2.200 (pari a circa il 29% di pazienti testati), con una tendenza all'incremento verso una numerosità simile a quella degli studi registrativi, dove oltre il 40% dei pazienti ER+/HER2- presentava mutazioni di ESR1.

RACCOMANDAZIONI DEL PANEL

1. Nel riconoscere l'importanza del modello di presa in carico multidisciplinare della patologia a cui il sistema sanitario nazionale deve tendere, ad oggi è necessario assicurare il tempestivo accesso di tutte le pazienti in progressione di malattia metastatica alla biopsia liquida, per cui la prescrizione del test diagnostico delle mutazioni ESR1 deve essere effettuata dal centro di oncologia che ha in carico la paziente, all'interno della Rete Oncologica Regionale, laddove attiva.
2. Trattandosi di pazienti con malattia avanzata, il test per ESR1 deve essere prescritto al momento in cui viene rilevata la progressione, dopo terapia endocrina comprendente un inibitore di CDK4/6 (seconda linea di trattamento, post inibitori di CDK4/6). Inoltre, in caso di negatività al test, questo dovrebbe essere ripetuto al momento di scegliere le linee di trattamento successive, considerato che la comparsa delle mutazioni è associata alla durata del precedente trattamento ormonale e pazienti inizialmente negativi alla mutazione potrebbero presentarla successivamente.
3. L'esecuzione e la conseguente refertazione del test non devono comportare un ritardo nell'inizio della terapia: il tempo ideale di refertazione del test non deve superare i 14 giorni solari, intendendolo come intervallo tra il momento del prelievo (quando l'oncologo evidenzia la progressione della patologia e quindi condivide con il paziente la necessità di una nuova strategia terapeutica) e la disponibilità del risultato del test diagnostico (referto) al prescrittore. Tale finestra temporale è in linea con quanto generalmente richiesto anche per gli altri test di biologia molecolare in oncologia.
4. Il test per le mutazioni ESR1 deve essere eseguito presso laboratori con consolidata esperienza nel settore della patologia molecolare e specificatamente per le biopsie liquide e che partecipino a periodici controlli di qualità con relativa certificazione, nell'ambito della programmazione regionale, nel contesto della Rete Oncologica Regionale, laddove attiva.
5. Le tecnologie diagnostiche utilizzabili sono:
 - *Next Generation Sequencing* (NGS)
 - *Digital Polymerase Chain Reaction* (Digital-PCR)
 - Altre tecnologie (come Real-time PCR), qualora assimilabili alle precedenti in termini di copertura della mutazione e sensibilità analitica certificate. Indipendentemente dalla tecnologia di analisi, devono essere utilizzati test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, test validati internamente e mediante partecipazione a controlli di qualità esterni.
6. È necessario assicurare che alla rimborsabilità del medicinale corrisponda il contestuale riconoscimento tariffario/rimborsabilità del test diagnostico per l'analisi delle mutazioni ESR1. In particolare:
 - il test specifico per l'analisi mutazione di ESR1 non è incluso nel nomenclatore tariffario vigente ed anche in quello che dovrebbe entrare in vigore dal 1° gennaio 2025 (Decreto determinazione tariffe 23 giugno 2023) (6);

- con l'attuale nomenclatore è possibile utilizzare ai fini del rimborso, i codici per «estrazioni di acidi nucleici» e «sequenziamento di acidi nucleici»;
- con il nuovo nomenclatore tariffario che dovrebbe entrare in vigore dal 1° gennaio 2025 potrebbero essere utilizzati i codici G1 relativi a “analisi mutazionale di malattia che necessita di xx *gene/i* per la diagnosi”.

In tale contesto non è possibile dettagliare il finanziamento necessario a riconoscere il rimborso di tale nuova prestazione diagnostica.

- 7.** Ai fini di consentire un accesso equo a tutti i pazienti sul territorio nazionale si raccomanda che:
- a.** il paziente effettui il prelievo (ai fini dell'analisi mutazionale) presso la struttura sanitaria in cui è già in cura;
 - b.** nel caso in cui il test per ESR1 venisse effettuato presso un laboratorio allocato in struttura sanitaria diversa da quella che ha in cura il paziente, l'organizzazione sanitaria assicuri un percorso per il trasporto dei campioni;
 - c.** il paziente in mobilità extra-regionale venga informato dall'organizzazione sanitaria rispetto alle condizioni di accesso al farmaco ed al test diagnostico.
- 8.** La scelta del modello organizzativo adottato dalle Regioni dovrebbe avvenire nel rispetto dei requisiti definiti ai punti precedenti, nell'ambito della Rete Oncologica Regionale, laddove attiva.

Le Regioni dovrebbero definire e rendere operativo il percorso:


- individuando i Laboratori di Biologia Molecolare dove verranno effettuati i test diagnostici;
 - dando mandato alle Centrali di Acquisto regionali di stipulare o aggiornare i contratti di fornitura di:
 - dispositivi diagnostici in vitro, per consentire l'esecuzione del test molecolare
 - dispositivi medici, per consentire il prelievo e trasporto idonei
 - assicurando sia il servizio logistico di trasporto del campione che la refertazione (dematerializzata);
 - riconoscendo la prescrivibilità del test e, in assenza di una revisione del nomenclatore tariffario nazionale che riconosca in modo esplicito il test per ESR1 e la relativa tariffa, la rimborsabilità del test a livello di nomenclatore regionale, specificando un codice che identifichi il test per ESR1, ai fini del monitoraggio dei volumi, dei percorsi e dell'appropriatezza di indicazione, oltre che della remunerazione e valorizzazione economica.
-

BIBLIOGRAFIA

- (1) https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf
- (2) “Breast Cancer in Italy: Stage and Region Distribution”. Mangone L, Bisceglia I, Michiara M, Musolino A, Mazzoleni G, Caldarella A, Minerba S, Cascone G, Bella F, Dinaro Y, Loredana P, Pinto C. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2022;14 125-131
- (3) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Orserdu - INN-elacestrant - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915161089/anx_161089_it.pdf
- (4) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial, Francois-Clement Bidard, Virginia G Kaklamani, Patrick Neven, et al. *Clinical Trial - Clin Oncol* 2022 Oct 1; 40 (28): 3246-3256.
- (5) ESMO Guidelines - ER+/HER2-MBC <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>
- (6) Decreto Tariffe del 23 giugno 2023 - <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=95791&parte=1%20&serie=null>

IL PROGETTO

“Biopsia Liquida nel Carcinoma Metastatico della Mammella ER+ EHR-”

- è ideato e realizzato da Dephaforum srl (www.Dephaforum.it)
- è patrocinato da:
 - Europa Donna Italia A.P.S.
 - FICOG (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups)
 - Fondazione IncontraDonna
 - SIAPEC (Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica)
 - SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie)
- è supportato con la sponsorizzazione non condizionante di  **MENARINI Stemline**